

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Eliglustat (Cerdelga[®])

Genzyme GmbH

Modul 4 A

Morbus Gaucher Typ 1

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.03.2015

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 8 |
| Abkürzungsverzeichnis | 9 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 12 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 13 |
| 4.2 Methodik | 24 |
| 4.2.1 Fragestellung | 24 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung | 25 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung | 27 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 27 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche | 27 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern | 28 |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien | 29 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 30 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse | 31 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien | 31 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 32 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 47 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen | 48 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 48 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche | 50 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen | 52 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 52 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 52 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 52 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 53 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern | 55 |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 56 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen | 56 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 66 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 69 |
| 4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT | 71 |
| 4.3.1.3.1.1 Milzvolumen – RCT | 71 |
| 4.3.1.3.1.2 Lebertvolumen – RCT | 80 |
| 4.3.1.3.1.3 Hämoglobinspiegel – RCT | 87 |
| 4.3.1.3.1.4 Thrombozytenzahl – RCT | 95 |
| 4.3.1.3.1.5 Stabilität des Gesundheitszustandes – RCT | 103 |

| | | |
|--------------|---|-----|
| 4.3.1.3.1.6 | Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden Score) RCT | 107 |
| 4.3.1.3.1.7 | Knochendichte – RCT | 114 |
| 4.3.1.3.1.8 | GD1-spezifische Analysen (Mobilität, Knochenschmerzen, Knochenkrisen) – RCT | 121 |
| 4.3.1.3.1.9 | Brief Pain Inventory (BPI) – RCT..... | 129 |
| 4.3.1.3.1.10 | Fatigue Severity Scale FSS – RCT..... | 136 |
| 4.3.1.3.1.11 | Schweregrad des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) – RCT | 140 |
| 4.3.1.3.1.12 | Lebensqualität Short Form 36 (SF-36) – RCT | 146 |
| 4.3.1.3.1.13 | Unerwünschte Ereignisse – RCT..... | 155 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 168 |
| 4.3.1.3.3 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 173 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 178 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 178 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 179 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 179 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 179 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 179 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 182 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 182 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 182 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 183 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 183 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.... | 183 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 184 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 185 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 185 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 185 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 185 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 185 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 186 |
| 4.3.2.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen..... | 186 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 187 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 187 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 189 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 198 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 198 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 198 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 198 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 199 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 199 |

| | | |
|-------------------|---|------------|
| 4.6 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 200 |
| 4.7 | Referenzliste..... | 200 |
| Anhang 4-A | : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | 206 |
| Anhang 4-B | : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... | 210 |
| Anhang 4-C | : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | 212 |
| Anhang 4-D | : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... | 213 |
| Anhang 4-E | : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | 217 |
| Anhang 4-F | : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | 243 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen .. | 26 |
| Tabelle 4-2: Übersicht der relevanten Endpunkte für Patienten mit Morbus Gaucher | 34 |
| Tabelle 4-3: Primäre Behandlungsziele des Morbus Gaucher Typ 1 | 36 |
| Tabelle 4-4: Weitere Behandlungsziele des Morbus Gaucher Typ 1 | 42 |
| Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 53 |
| Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 53 |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 55 |
| Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 56 |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 57 |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 58 |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 59 |
| Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 67 |
| Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 69 |
| Tabelle 4-14: Vorliegende Effektmaße je Endpunkt in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 70 |
| Tabelle 4-15: Operationalisierung des Milzvolumens | 72 |
| Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Milzvolumen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 73 |
| Tabelle 4-17: Ergebnisse der prozentualen Änderung des Milzvolumens (MN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 75 |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für Milzvolumen (Behandlungsziel erreicht) aus RCT ENGAGE mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 76 |
| Tabelle 4-19: Operationalisierung des Lebervolumens | 80 |
| Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Erhebung des Lebervolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 81 |
| Tabelle 4-21: Ergebnisse der prozentualen Änderung des Lebervolumens (MN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 83 |
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für Lebervolumen (Behandlungsziel erreicht) aus RCT ENGAGE mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 84 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-23: Operationalisierung der Bestimmung des Hämoglobinspiegels | 88 |
| Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Auswertung des Hämoglobinspiegels in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 88 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse der absoluten Änderung des Hämoglobinspiegels (g/dL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 90 |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für Hämoglobinspiegel (Behandlungsziel erreicht) aus RCT ENGAGE mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 91 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für Hämoglobinspiegel (klassifiziert nach Pastores) aus RCT ENGAGE mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 92 |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung der Bestimmung der Thrombozytenzahl | 96 |
| Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der Thrombozytenzahl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 96 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse der prozentualen Änderung der Thrombozytenzahl ($10^9/L$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 98 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse für Thrombozytenzahl (Behandlungsziel erreicht) aus RCT ENGAGE mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 99 |
| Tabelle 4-32: Operationalisierung der Stabilität des Gesundheitszustandes | 103 |
| Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der Stabilität des Gesundheitszustandes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 104 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für Stabilität des Gesundheitszustandes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 105 |
| Tabelle 4-35: Operationalisierung der Knochenmarkinfiltration (BMB) | 108 |
| Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der Knochenmarkinfiltration (BMB) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 109 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Knochenmarkinfiltration (BMB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 111 |
| Tabelle 4-38: Operationalisierung der Knochendichte | 114 |
| Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der Knochendichte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 115 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Knochendichte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 117 |
| Tabelle 4-41: Operationalisierung der GD1 spezifischen Analysen | 122 |
| Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der GD1 spezifischen Analysen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 123 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für GD1 spezifische Analysen (Mobilität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 125 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für GD1-spezifische Analysen (Knochenschmerzen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 127 |
| Tabelle 4-45: Operationalisierung des Brief Pain Inventory (BPI) | 129 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Erhebung des Brief Pain Inventory (BPI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 130 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für BPI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 132 |
| Tabelle 4-48: Operationalisierung des Fatigue Severity Scale (FSS) | 136 |
| Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Erhebung des Fatigue Severity Scale (FSS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 137 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für FSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 139 |
| Tabelle 4-51: Operationalisierung des Schweregrad des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) | 141 |
| Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung des Schweregrads des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 141 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Schweregrad des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 143 |
| Tabelle 4-54: Operationalisierung des SF-36 Health Survey..... | 147 |
| Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der Lebensqualität mittels SF-36 Health Survey in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 147 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Lebensqualität SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 149 |
| Tabelle 4-57: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse..... | 156 |
| Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 157 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 159 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 162 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (MeDRA SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 164 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Geschlecht) aus RCT .. | 170 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Alter) aus RCT | 172 |
| Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 179 |
| Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 180 |
| Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 180 |
| Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 181 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 181 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 183 |
| Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 183 |
| Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 184 |
| Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 186 |
| Tabelle 4-73: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaß des Zusatznutzens von Eliglustat..... | 191 |
| Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 198 |
| Tabelle 4-75: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE | 207 |
| Tabelle 4-76: Bibliographische Literaturrecherche in Medline | 208 |
| Tabelle 4-77: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane | 208 |
| Tabelle 4-78: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern..... | 211 |
| Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GZGD02507 (ENGAGE)..... | 218 |
| Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GZGD02607 (ENCORE)..... | 231 |
| Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENGAGE | 244 |
| Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENCORE..... | 260 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Behandlungsalgorithmus des Morbus Gaucher Typ 1..... | 37 |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 54 |
| Abbildung 4-3: Studiendesign der Phase-III-Studie ENGAGE..... | 62 |
| Abbildung 4-4: Studiendesign der Phase-III-Studie ENCORE | 64 |
| Abbildung 4-5: Mittlere Änderung des Milzvolumens (ENGAGE)..... | 77 |
| Abbildung 4-6: Mittleres Milzvolumen im Zeitverlauf bis Woche 78 (ENGAGE) | 78 |
| Abbildung 4-7: Mittleres Milzvolumen im Zeitverlauf bis Woche 104 (ENCORE)..... | 79 |
| Abbildung 4-8: Mittlere Änderung des Lebervolumens (ENGAGE) | 85 |
| Abbildung 4-9: Mittleres Lebervolumen im Zeitverlauf bis Woche 78 (ENGAGE) | 86 |
| Abbildung 4-10: Mittleres Lebervolumen im Zeitverlauf bis Woche 104 (ENCORE)..... | 87 |
| Abbildung 4-11: Mittlere Änderung des Hämoglobinspiegels (ENGAGE) | 93 |
| Abbildung 4-12: Mittlerer Hämoglobinspiegel im Zeitverlauf bis Woche 78 (ENGAGE)..... | 94 |
| Abbildung 4-13: Mittlerer Hämoglobinspiegel im Zeitverlauf bis Woche 104 (ENCORE) ... | 95 |
| Abbildung 4-14: Mittlere Änderung der Thrombozytenzahl (ENGAGE)..... | 100 |
| Abbildung 4-15: Mittlere Thrombozytenzahl im Zeitverlauf bis Woche 78 (ENGAGE) | 101 |
| Abbildung 4-16: Mittlere Thrombozytenzahl im Zeitverlauf bis Woche 104 (ENCORE).... | 102 |
| Abbildung 4-17: Anteil Studienteilnehmer mit unerwünschten Ereignissen im Zeitverlauf (primäre Behandlungsphase)..... | 166 |
| Abbildung 4-18: Anteil Studienteilnehmer mit Therapie assoziierten unerwünschten Ereignissen im Zeitverlauf (primäre Behandlungsphase) | 167 |
| Abbildung 4-19: Patientenfluss der Studie GZGD02507 (ENGAGE) | 230 |
| Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie GZGD02607 (ENCORE)..... | 242 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AM-NutzenV | Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) |
| ANCOVA | Kovarianzanalyse (<i>analysis of covariance</i>) |
| AV-Block I° | atrioventrikulärer Block Grad I |
| BID | zweimal pro Tag (<i>bis in die</i>) |
| BMB | Knochenmarkinfiltration (<i>Bone Marrow Burden Score</i>) |
| BMD | Knochendichte (<i>Bone Mineral Density</i>) |
| BPI | <i>Brief Pain Inventory</i> |
| cm ² | Quadratcentimeter |
| cm ³ | Kubikcentimeter |
| COMP | Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>) |
| CONSORT | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> |
| CPRS | <i>Genzyme Clinical Pharmacy Research Services</i> |
| CTR | <i>Clinical Trial Register</i> |
| CYP | Cytochrom P450 |
| CYP2D6 | Cytochrom P450 Typ 2D6 |
| CYP3A4 | Cytochrom P450 Typ 3A4 |
| dL | Deziliter |
| DXA | Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>dual energy x-ray absorptiometry</i>) |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DS3 | <i>Disease Severity Scoring System</i> |
| Elig | Eliglustat |
| EMs | Schnelle Metabolisierer (<i>extensive metabolisers</i>) |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EMBASE | <i>Excerpta Medica Database</i> |
| EPAR | Europäischer öffentlicher Bewertungs-Bericht (<i>European Public Assessment Report</i>) |
| ERT | Enzymersatztherapie |
| EU | Europäische Union |
| EU-CTR | <i>EU Clinical Trials Register</i> |

| | |
|---------|--|
| FAS | <i>Full Analysis Set</i> |
| FSS | <i>Fatigue Severity Scale</i> |
| g | Gramm |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GD1 | Morbus Gaucher Typ 1 |
| GD1-DS3 | <i>Disease Severity Scoring System für Morbus Gaucher Typ 1</i> |
| H'g | Hedges' g, berechnet aus den Ergebnissen der Kovarianzanalysen nach Borenstein (2009) [1] |
| ICTRP | <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | <i>Intention to treat</i> |
| IMs | Intermediäre Metabolisierer (<i>intermediate metabolisers</i>) |
| Kg | Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |
| KI | Konfidenzintervall |
| L | Liter |
| LOCF | <i>Last Observation Carried Forward</i> |
| LSM | Modellbasierte Mittelwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate (<i>Least Squares Mittelwert</i>) |
| LSMD | Modellbasierte Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate |
| MEDLINE | <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> |
| MedDRA | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> |
| MeSH | <i>Medical Subject Heading</i> |
| MEOI | Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Medical Event of Interest</i>) |
| MID | <i>minimal important difference</i> |
| mL | Milliliter |
| MN | Vielfaches des Normalwertes (<i>multiples of normal</i>) |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MTC | <i>Mixed Treatment Comparison</i> |
| MW | Mittelwert |
| N | Patientenzahl der Population |
| n | Patienten, die in Analyse eingingen |

| | |
|---------|--|
| NA | Nicht angegeben |
| NCT | <i>National Clinical Trial</i> |
| OR | Odds Ratio |
| Peto-OR | Peto-Odds Ratio bestimmt nach Yusuf / Peto (1985) |
| Pbo | Placebo |
| PMs | Langsame Metabolisierer (<i>poor metabolisers</i>) |
| PPS | <i>Per Protocol Set</i> |
| p-Wert | Überschreitungswahrscheinlichkeit (<i>probability-value</i>) |
| q2w | Alle zwei Wochen |
| RCT | <i>Randomized Controlled Trial</i> |
| RD | Absolute Risikoreduktion (<i>risk difference</i>) |
| RR | Relatives Risiko (<i>Risk Ratio</i>) |
| SD | Standardabweichung (<i>standard deviation</i>) |
| SE | Standardfehler (<i>standard error</i>) |
| SF-36 | Short Form (36) Gesundheitsfragebogen (<i>short form (36) health survey</i>) |
| SGB V | Sozialgesetzbuch V |
| SOC | Organklasse (<i>System Organ Class</i>) |
| SP | Subpopulation |
| STE | <i>Surrogate Threshold Effects</i> |
| STIR | <i>short tau inversion recovery</i> |
| STROBE | <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> |
| SUE | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse |
| T1 | Längsrelaxationzeit |
| T2 | Querrelaxationszeit |
| TREND | <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i> |
| U | Enzymeinheiten (<i>Units</i>) |
| UE | Unerwünschte Ereignisse |
| URMs | Ultraschnelle Metabolisierer (<i>ultrarapid metabolisers</i>) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das orale Therapeutikum Eliglustat, das für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) bestimmt 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. Bei Eliglustat handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO des G-BA).

Die **Patientenpopulation** laut Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, 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.

Die **Intervention** Eliglustat ist ein orales Therapeutikum zur Langzeitbehandlung von Erwachsenen mit Morbus Gaucher Typ 1. Laut Anwendungsgebiet nehmen Patienten zweimal pro Tag 100 mg (IMs und EMs) bzw. einmal pro Tag 100 mg (PMs) Eliglustat¹ ein.

Die Bestimmung der **Vergleichstherapie** erfolgt bei Arzneimitteln für seltene Leiden – wie vom G-BA im Beratungsgespräch bestätigt – auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studien. Innerhalb der Zulassungsstudien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase (GZGD02607-ENCORE) und zu Placebo (GZGD02507-ENGAGE) untersucht.

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die für die Erkrankung relevanten **Endpunkte** berichtet. Diese umfassen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis **randomisierter, kontrollierter Studien**.

Datenquellen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die für die Zulassung relevanten Studien GZGD02507-ENGAGE und GZGD02607-ENCORE von Eliglustat zu Grunde

¹ 100 mg des Wirkstoffes Eliglustat (als Tartratverbindung) enthalten effektiv 84 mg der reinen, therapeutisch wirksamen Komponente Eliglustat. Die im Dossier verwendete Bezeichnung von 100 mg Eliglustat entspricht 100 mg Eliglustat-Tartrat.

gelegt. Bei der Studie ENGAGE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie im Parallelgruppendesign, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat im Vergleich zu Placebo bei therapie-naiven Patienten über einen Zeitraum von 39 Wochen untersuchte. Bei der Studie ENCORE handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, offen durchgeführte Nicht-Unterlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat im Vergleich zu einer Behandlung mit Imiglucerase bei mit ERT vorbehandelten Patienten mit einem stabilen Gesundheitszustand über einen Zeitraum von 52 Wochen untersuchte.

Eine ergänzend durchgeführte bibliographische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern ergaben keine weiteren Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat zur Behandlung von Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 herangezogen werden können.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion der Studien wurden Einschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Endpunkte, Studientyp und Studiendauer formuliert. Falls mindestens ein Einschlusskriterium nicht zutrifft, wurde die Studie ausgeschlossen.

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien mit erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die mit Eliglustat gemäß Fachinformation behandelt wurden. In den Studien sollte mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Morbidity, Lebensqualität, Sicherheit) berichtet sein. Die Einschlusskriterien sind ausführlich in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für die eingeschlossenen Studien einzeln beschrieben und bewertet. Die Bewertung der einzelnen Aspekte erfolgte getrennt auf Ebene der einzelnen RCT sowie für jeden Endpunkt. Die Ergebnisse wurden in den vorgegebenen Bewertungsbögen dokumentiert.

Es wurden zwei randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt, deren Methodik die internationalen Standards erfüllen und die gemäß IQWiG dem höchsten Evidenzgrad bei der Rangordnung verschiedener Studienarten entsprechen. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da die Studien weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar sind.

Die Studie ENGAGE ist eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, parallele Phase-III-Studie. Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Die Studie ENCORE ist eine randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte, multizentrische, multinationale, parallele Phase-III-Studie. Es handelt sich hierbei um eine Nicht-

Unterlegenheitsstudie. Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde unterschiedlich bewertet, da bei Endpunkten, die auf Angaben des Patienten beruhen, eine Verzerrung aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann.

In Anhang 4-F bzw. in Abschnitt 4.3.1.2.2 (Verzerrungspotential auf Studienebene) und Abschnitt 4.3.1.3 (Verzerrungspotential auf Endpunktebene) ist die Beurteilung des Verzerrungspotentials detailliert dargestellt.

Die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit zu Eliglustat wurden in Abschnitt 4.3.1.3.1 ausführlich auf Basis klinisch- und patientenrelevanter Endpunkte dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Morbidität

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

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

Bezüglich der Knochenmarkinfiltration konnte bei Eliglustat-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung gezeigt werden (BMB-Punktzahl gesamt, LSMD: -1,1 Punkte; 95 % KI [-1,73; -0,39]; p-Wert = 0,0021). Dieser Effekt, der sich bereits nach 39 Behandlungswochen zeigte, kann als bedeutender Therapieerfolg gewertet werden. Zusätzlich wurde der Endpunkt Knochendichte untersucht. Eine klinisch relevante Verbesserung der Knochendichte ist erst nach drei bis fünf Jahren zu erwarten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Dementsprechend konnte nach 39 Wochen der primären Behandlungsphase keine signifikante Änderung im Vergleich zu Placebo abgeleitet werden.

Zusätzlich wurden die Schmerzen der Patienten mittels des Brief Pain Inventory (BPI) sowie das Ausmaß der Erschöpfung mit Hilfe der Fatigue Severity Scale (FSS) bestimmt. Beide Messinstrumente sind keine für Morbus Gaucher validierten Instrumente und wurden gewählt, weil bis dato aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine krankheitsspezifischen Instrumente zur Bestimmung der Symptomatik (Schmerzen und Fatigue) bei Morbus Gaucher

zur Verfügung stehen. Außerdem wurden die Endpunkte nur an drei Messzeitpunkten (Basiswert, Woche 26 und 39 bzw. 52) erfasst. Eine Entwicklung der Symptome im Verlauf der Studie ist mit der gewählten Erhebung nicht abzubilden. Bezüglich der Schmerzen konnten demnach keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen nachgewiesen werden. Bei der Bestimmung der Fatigue wurde im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verschlechterung unter Eliglustat zum Messzeitpunkt nachgewiesen (LSMD: 0,7 Punkte; 95 % KI [0,02; 1,33]; p-Wert = 0,0434).

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

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

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

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

Unabhängig von der analysierten Studienpopulation kam es in der Studie ENCORE zu einem leichten Anstieg der Gesamtpunktzahl und der einzelnen Punktzahlen der ossären, hämatologischen und viszeralen Dimension des Schweregrad-Instruments GD1-DS3 bei Patienten der Eliglustat-Gruppe. Die unterschiedlichen, mittleren Behandlungsdifferenzen zwischen Eliglustat und Imiglucerase sind jedoch statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend wurde durch eine Behandlung mit Eliglustat bei mit Enzyersatztherapie vorbehandelten Patienten in der Studie ENCORE, welche die therapeutischen Ziele des Morbus Gaucher Typ 1 bereits erreicht haben, die Stabilität des Gesundheitszustands im Vergleich zu einer Therapie mit Imiglucerase aufrechterhalten.

Eine Interpretation der Ergebnisse zur Morbidität bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens ist in Abschnitt 4.4 dargestellt.

Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen SF-36 hinzugezogen. Es handelt sich dabei um einen generischen Fragebogen, der nicht spezifisch für Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 validiert wurde. Ein krankheitsspezifisches gesundheitsbezogenes Lebensqualitätsmessinstrument steht für Morbus Gaucher bis dato nicht zur Verfügung. Außerdem wurde die Lebensqualität lediglich an drei Messzeitpunkten (Basiswert, Woche 26 und 39 bzw. 52) erfasst. Eine Entwicklung der Lebensqualität im Verlauf der Studie ist mit dem gewählten Erhebungsdesigns nicht abzubilden.

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

Mit Enzymersatztherapie vorbehandelte Studienteilnehmer der Studie ENCORE zeigten nach 52 Behandlungswochen unabhängig von der Behandlungsgruppe leichte Veränderungen in den unterschiedlichen Dimensionen und den Summenskalen. Bei der Auswertung der FAS-Population konnte ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Imiglucerase im Vergleich zu Eliglustat in der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung nachgewiesen werden (LSMD: -4,76 Punkte; 95 % KI [-9,10; -0,41]; p-Wert = 0,0320)².

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

Eine Interpretation der Ergebnisse zur Lebensqualität bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens ist in Abschnitt 4.4 dargestellt.

Sicherheit

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

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

Bei Teilnehmern der Studie ENCORE traten bei signifikant mehr Patienten therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse unter Eliglustat auf im Vergleich zu Imiglucerase

² Diese mittlere Behandlungsdifferenz war bei der Auswertung der PPS-Population und der SP 100 mg BID-Population nicht signifikant.

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

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

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

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

Weiterhin wurden Analysen durchgeführt, welche den Anteil Patienten mit unerwünschten Ereignissen im Rahmen der primären Behandlungsphase im Zeitverlauf abbilden (Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18). Der Anteil der zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmern, die unerwünschte Ereignisse berichten, nimmt im Zeitverlauf ab. Unerwünschte Ereignisse treten vor allem in den ersten drei Monaten auf. Dieser Effekt wird bei den therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen besonders deutlich (Abbildung 4-18). Während in den ersten 3 Monaten bei einem Anteil von 35 % (ENGAGE) bzw. 23,6 % (ENCORE) der zu Eliglustat-randomisierten Studienteilnehmern Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse auftraten, sind in den nachfolgenden 3 Monaten jeweils lediglich 15 % (ENGAGE) bzw. 10,4 % (ENCORE) der Eliglustat-Patienten betroffen. In der Subgruppe mit 100 mg BID kann eine vergleichbare Tendenz abgeleitet werden.

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

Im Vergleich der therapienaiven mit den mit Enzyersatztherapie vorgehandelten Studienteilnehmern zeigte sich ein deutlicher Unterschied. Therapienaive, verblindete Patienten der Studie ENGAGE zeigten überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich von Eliglustat zu Placebo.

Dagegen zeigten die mit Enzyersatztherapie vorbehandelten und zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmer der Studie ENCORE, die bezüglich der

Gruppenzugehörigkeit nicht verblindet waren, mehr unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Imiglucerase-behandelten Studienteilnehmer.

Durch das offene Studiendesign der ENCORE liegt generell ein hohes Verzerrungspotential in diesem patientenbezogenen Endpunkt vor. Hinzu kommt, dass alle Studienteilnehmer gemäß Einschlusskriterien mindestens drei Jahre (im Durchschnitt fast zehn Jahre) mit der Enzyersatztherapie behandelt wurden, so dass von einer Gewöhnung an die Enzyersatztherapie ausgegangen werden kann. Dahingegen wurde bei den zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmern eine Therapieumstellung vollzogen. Es traten vor allem in den ersten drei Monaten verstärkt unerwünschte Ereignisse auf, deren Anzahl sich im weiteren Studienverlauf der ENCORE reduzierte.

Eine detaillierte Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens ist im Folgenden sowie in Abschnitt 4.4 dargestellt.

Subgruppen

Bezüglich der Subgruppe Geschlecht konnte weder ein Beleg noch ein Hinweis für eine Effektmodifikation nachgewiesen werden. Ein Hinweis für eine Effektmodifikation ergab sich in der Studie ENCORE bei Erkrankungen des Nervensystems für die Subgruppen Alter \leq 36,9 Jahre (Split am Median der Studienpopulation, Breslow-Day-Test: $p = 0,0780$).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Orphan Drug Status

Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Der Status als Orphan Drug ist insofern besonders, da bereits Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 zugelassen sind und darüber hinaus Velaglucerase alfa seit 2010 eine Orphan Drug Designation hält. Daher muss Eliglustat einen erheblichen Nutzen für Patienten dieser Erkrankung aufweisen, um den Orphan Drug Status zu erlangen. Diesen erheblichen Nutzen hat der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur im Jahre 2007 durch die Vergabe der Orphan Drug Designation bestätigt und sieht einen bedeutenden Vorteil des spezifischen Wirkmechanismus von Eliglustat im Vergleich zu den bereits zugelassenen Arzneimitteln. Die Patienten können Eliglustat oral zu sich nehmen. Diese Verabreichungsform bietet eine leicht zu handhabende Alternative in einer Erstlinie zu der bis dato ausnahmslos verwendeten Enzyersatztherapie, die zweiwöchentliche Infusionen erfordert. Im Jahre 2010 erhielt Velaglucerase von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zusammen mit einer Orphan Drug Designation die Zulassung zur Langzeit-Enzyersatztherapie bei Patienten mit Gaucher-Krankheit vom Typ 1. Dennoch wurde für Eliglustat der Orphan Drug Status mit der europäischen Zulassung am 19.01.2015 bestätigt [2]. Somit setzte sich Eliglustat als orale Darreichungsform gegen die Orphan Drug Designation von Velaglucerase im gleichen Anwendungsgebiet durch.

Interpretation der Ergebnisse zu Morbidität

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

Bezüglich der Knochenmanifestationen lagen ausschließlich stetige Effektmaße vor, so dass zur Bewertung der Relevanz die entsprechenden Hedges' g herangezogen wurden. Die Verbesserung der Knochenmarkinfiltration unter Eliglustat im Vergleich zu Placebo bei therapie-naiven Studienteilnehmern der ENGAGE wurde als relevanter kleiner Effekt gewertet. Bei der Untersuchung der Knochendichte wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen. Gründe hierfür können die eingeschlossene Studienpopulation (Patienten mit einer geringen Knochenbeteiligung als Basiswert) sowie die kurze Dauer der Studie ENGAGE (verzögertes Ansprechen der Knochen aufgrund des vergleichsweise langsamen Knochenstoffwechsels) sein. Somit ist der Zusatznutzen für den Endpunkt Knochendichte nicht quantifizierbar. Daneben wurden die GD1-spezifischen Analysen (Mobilität, Knochenschmerzen, Knochenkrisen) deskriptiv erhoben, die keine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichten.

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

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

Die Wirkung von Eliglustat bei mit Enzymersatztherapie vorgebehandelten Studienteilnehmern, die bereits zum Studieneinschluss einen stabilen Gesundheitszustand aufwiesen, wurde im Rahmen der Nicht-Unterlegenheitsstudie ENCORE im Vergleich zu Imiglucerase untersucht. Über einen Zeitraum von einem Jahr konnte unter einer Therapie mit

Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase der stabile Gesundheitszustand aufrechterhalten und damit das primäre Studienziel erreicht werden. Die nachgewiesene Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Enzymersatztherapie mit Imiglucerase kann als bedeutender therapeutischer Effekt interpretiert werden, da die Enzymersatztherapie das fehlende Enzym ersetzt und auf diese Weise physiologisch über den gleichen Wirkmechanismus wie das körpereigene Enzym seine therapeutische Wirkung erzielt und so die ursächliche Pathophysiologie korrigiert sowie sekundäre Pathologien verhindert. Die Substratreduktionstherapie Eliglustat wirkt über einen völlig anderen Mechanismus, erzielt aber die gleiche Wirksamkeit.

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

Alle übrigen morbiditätsbezogenen Endpunkte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Eliglustat und Imiglucerase.

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

Interpretation der Ergebnisse zu Lebensqualität

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

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

Interpretation der Ergebnisse zu Sicherheit

Eliglustat-behandelte Patienten berichteten nicht schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse von leichter und vorübergehender Natur, wie Infektionen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems oder muskuläre Beschwerden. Im Behandlungsvergleich zeigte sich ein ambivalentes Bild. Therapienaive, verblindete Patienten (ENGAGE) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo mit Ausnahme von unerwünschten Ereignissen, die als mittelschwer klassifiziert wurden. Dagegen zeigten signifikant mehr Eliglustat-behandelte Patienten, die für mindestens drei Jahre mit einer Enzymersatztherapie vorbehandelt und in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit nicht verblindet waren (ENCORE), unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Imiglucerase-

behandelten Patienten. Bei allen in Tabelle 4-73 dargestellten UE-Raten kann formal bei der Studie ENCORE unter Bezugnahme der 95 % KI ein beträchtlicher Effekt abgeleitet werden.

Die Unterschiede der Ergebnisse zwischen den Studien können verschiedene Ursachen haben, die im Rahmen dieses Dossiers diskutiert werden. Durch das offene Studiendesign von ENCORE liegt generell ein hohes Verzerrungspotential in diesem patientenbezogenen Endpunkt vor. Hinzu kommt, dass auch die Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe bereits mindestens drei Jahre (im Mittel 10 Jahre) mit der Enzyersatztherapie vorbehandelt waren, so dass eine Therapiegewöhnung vorlag. Unerwünschte Ereignisse, die seinerzeit bei Initiierung der Enzyersatztherapie aufgetreten sein könnten, sind bei allen Studienteilnehmern nach durchschnittlich fast zehn Jahren Enzyersatztherapie nicht mehr vorhanden. Dagegen erfuhren die Studienteilnehmer, die zu Eliglustat randomisiert wurden, eine Therapieumstellung auf ein neues Wirkprinzip. Es war zu erwarten, dass die Studienteilnehmer bei dieser Therapieumstellung ungewohnte Empfindungen und Reaktionen des Körpers wahrgenommen haben, die als unerwünschte Ereignisse interpretiert wurden. Dadurch ließe sich die Häufung unerwünschter Ereignisse in den ersten Monaten erklären, die sich im weiteren Studienverlauf reduzierte.

Der Wirkmechanismus der Substratreduktionstherapie bei Morbus Gaucher ist auf Seiten der Ärzte als auch der Patienten mit negativen Erwartungen in Bezug auf unerwünschte Ereignisse behaftet. Gemäß Fachinformation treten bei Miglustat unerwünschte Ereignisse des gastrointestinalen Systems (Diarrhoe, Blähungen) sowie Tremor, Bauchschmerzen, vermindertem Appetit und Gewichtsverlust sehr häufig auf, d. h. bei mehr als einem von 10 Patienten. Psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen und Schlaflosigkeit sowie neurologische Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie, Ataxie, Amnesie oder Parästhesie zählen ebenfalls zu häufigen Nebenwirkungen von Miglustat. Mit diesem Wissen und einer sich daraus ergebenden erhöhten Aufmerksamkeit, insbesondere in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse nahmen die zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmer die Therapie mit dem neuen Wirkstoff auf. Die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte konnten diese Einstellung erst nach und nach im Studienverlauf durch eigene Erfahrungen revidieren.

Weniger als 2 % der mit Cerdelga behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen dauerhaft ab. Am Ende der primären Studienphase maßen die Studienteilnehmer den aufgetretenen unerwünschten Ereignissen offensichtlich wenig Bedeutung bei, da fast alle Studienteilnehmer der ENGAGE als auch der ENCORE nach der primären Studienphase die Therapie mit Eliglustat in der nicht randomisierten Langzeitphase fortsetzten (ENGAGE, n = 19 (95 %) und ENCORE, n = 101 (95 %)). Die Studienteilnehmer der ENGAGE, die zu Placebo randomisiert wurden, und die Studienteilnehmer der ENCORE, die zu Imiglucerase randomisiert waren, konnten nach der primären Behandlungsphase auf Wunsch zu Eliglustat wechseln. Diese Option wurde von fast allen Studienteilnehmern in Anspruch genommen (ENGAGE, n = 20 (100 %) und ENCORE, n = 51 (96 %)). Dies unterstreicht die hohe Akzeptanz von Eliglustat durch die Studienteilnehmer, welches als orale Verabreichungsform eine leicht zu handhabende Alternative in einer Erstlinie zu der bis dato ausnahmslos verwendeten invasiven Enzyersatztherapie bietet. Das Verhalten der

Teilnehmer der Studien ENGAGE als auch ENCORE bestätigt zudem die Einschätzung der Europäischen Zulassungsbehörde, dass die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse vorwiegend von leichter und vorübergehender Natur waren.

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

Abschließende Bewertung

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit des oralen Therapeutikums Eliglustat, das für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) bestimmt 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. Bei Eliglustat handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO des G-BA).

Die **Patientenpopulation** laut Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer, intermediäre Metabolisierer oder schnelle Metabolisierer sind [3].

Die **Intervention** Eliglustat ist ein orales Therapeutikum zur kontinuierlichen Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1. Laut Anwendungsgebiet nehmen Patienten zweimal pro Tag 100 mg (IMs und EMs) bzw. einmal pro Tag 100 mg (PMs) Eliglustat³ ein.

Die Bestimmung der **Vergleichstherapie** erfolgt bei Arzneimittel für seltene Leiden nicht auf Basis der Kriterien laut 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA, sondern – wie vom G-BA im Beratungsgespräch bestätigt – auf Grundlage der die Zulassung begründenden Studien [4]. Innerhalb der Zulassungsstudien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase (GZGD02607-ENCORE) und Placebo (GZGD02507-ENGAGE) untersucht [5, 6].

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die für die Erkrankung relevanten **Endpunkte** berichtet. Diese umfassen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Eine detaillierte Beschreibung ist in Abschnitt 4.2.5.1 aufgeführt.

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis **randomisierter, kontrollierter Studien**⁴.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die für die Zulassung relevanten Studien von Eliglustat zu Grunde gelegt. Weiterhin wurde eine systematische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken und Studienregistern durchgeführt, um die vorhandene Evidenz vollständig abzubilden. Zur Selektion der Ergebnisse wurden die in Tabelle 4-1 gezeigten Einschlusskriterien formuliert. Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens ein Einschlusskriterium nicht erfüllten.

³ 100 mg des Wirkstoffes Eliglustat (als Tartratverbindung) enthalten effektiv 84 mg der reinen, therapeutisch wirksamen Komponente Eliglustat.

⁴ Die Ergebnisse der jeweiligen nicht kontrollierten Langzeitphase der Studien ENGAGE und ENCORE werden unterstützend dargestellt.

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

| | | Einschlusskriterium | Begründung |
|---------------------|----|---|---|
| Patientenpopulation | E1 | <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, bestätigt durch eine dokumentierte Glukozerebrosidase-Defizienz mittels Enzymtest • Relevante Patientenpopulation ≥ 18 Jahre in Studie enthalten • CYP2D6-Metabolisierer-Status ist bekannt | Es handelt sich dabei um die Patientenpopulation laut Fachinformation von Eliglustat [3]. |
| Intervention | E2 | <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Eliglustat • Dosis: zweimal pro Tag 100 mg oder einmal pro Tag 100 mg | Es handelt sich dabei um die empfohlene Dosierung laut Fachinformation von Eliglustat [3]. |
| Vergleichstherapie | E3 | <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Enzymersatztherapie (Imiglucerase, Velaglucerase alfa) oder Behandlung mit Placebo | Es handelt sich dabei um die Vergleichsinterventionen in den Zulassungsstudien von Eliglustat, auf deren Grundlage die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Orphan Drugs basiert [4]. Demnach sind andere Vergleichstherapien nicht zu berücksichtigen. |
| Endpunkte | E4 | <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet | Entsprechend 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität), die Verringerung von Nebenwirkungen (Sicherheit) oder einer Verbesserung der Lebensqualität. (Detaillierte Darstellung in Abschnitt 4.2.5.1) |
| Studientyp | E5 | <ul style="list-style-type: none"> • Studien im RCT-Design | Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der höchsten Evidenz. |
| Studiendauer | E8 | <ul style="list-style-type: none"> • keine Einschränkung | Bei der seltenen Erkrankung Morbus Gaucher Typ 1 existiert keine Scientific Guideline der EMA oder Empfehlungen bezüglich der Studiendauer. Die Patienten konnten nach Ende der primären Behandlungsphase an einer nicht-kontrollierten Langzeitphase teilnehmen und die Therapie mit Eliglustat auf Wunsch weiterführen oder wechseln. |
| Publikationstyp | E9 | <ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | siehe Anforderungen der VerfO (Abschnitt 4.2.2) |

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B.

randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

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.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde trotz des Orphan Drug Status eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche beschränkte sich auf publizierte Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und erfolgte am 22.01.2015 über die Oberfläche Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE. Weiterhin wurde eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine Suchstrategie formuliert, die in Anhang 4-A detailliert beschrieben ist. Für die Suche wurden Synonyme des zu bewertenden Arzneimittel Eliglustat als Freitext- oder als MeSH-Begriffe verwendet. Eine Einschränkung auf die Indikation wurde nicht vorgenommen, da die niedrigen Trefferzahlen keine weitere Einschränkung der Suche erfordern.

Eine Suche für RCT für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Neben der bibliographischen Recherche wurde eine Suche am 22.01.2015 nach Studien in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov, im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>), dem EU Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und im Register des PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Die verwendeten Suchbegriffe bezogen sich ausschließlich auf Synonyme des zu bewertenden Arzneimittels Eliglustat. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

Eine Suche in Studienregistern nach Studien für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte auf Basis der unter Abschnitt 4.2.2 angegebenen Einschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig voneinander. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion aufgelöst und ein Konsens gebildet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Von der unter 4.2.4 angegebenen Methodik wurde nicht abgewichen. Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für jede eingeschlossene Studie beschrieben. Die Bewertung der einzelnen Aspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen laut Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien zu Eliglustat wird ausführlich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E dokumentiert. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat werden randomisierte kontrollierte Studien zu Grunde gelegt. Somit erfolgte die Bewertung entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart. Nicht randomisierte Interventionsstudien und epidemiologische Beobachtungsstudien wurden nicht zur Bewertung herangezogen.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Im Rahmen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in die Studien eingeschlossenen Patienten umfassend zu beschreiben. Für die adäquate Darstellung der Studienpopulationen im Nutzendossier wurden folgende Parameter gewählt:

Demografische Parameter

- Geschlecht
- Rasse
- Ashkenazi oder Sepharden Herkunft
- Alter
- Gewicht
- CYP2D6 Metabolisierer-Status

Krankheitsspezifische Parameter

- Restenzymaktivität der β -Glukozerebrosidase
- Alter bei GD1-Diagnose
- Alter beim Auftreten der ersten GD1-Symptome

- Patienten mit Zustand nach Splenektomie
- Eliglustat Dosierungen
- ERT-spezifische Charakteristika (Dosis, Dauer, Wirkstoff)
- Begleitmedikation

Relevante Endpunkte für Patienten mit Morbus Gaucher

Für die Nutzenbewertung von Eliglustat wurden Endpunkte bezüglich der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersucht. Endpunkte zur Mortalität liegen nicht vor. In Tabelle 4-2 sind die erhobenen Endpunkte mit einer kurzen Beschreibung der Operationalisierung aufgeführt:

Tabelle 4-2: Übersicht der relevanten Endpunkte für Patienten mit Morbus Gaucher

| Endpunktkategorie | Bezeichnung des Endpunkts | Operationalisierung |
|---------------------------------------|---|---|
| Morbidity | Milzvolumen | Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahme; Auswertung durch verblindeten Prüfer |
| | Lebervolumen | MRT-Aufnahme; Auswertung durch verblindeten Prüfer |
| | Hämoglobinspiegel | Blutprobe, Auswertung durch lokales Labor |
| | Thrombozytenzahl | Blutprobe, Auswertung durch lokales Labor |
| | Stabilität des Gesundheitszustandes | Analysen der Veränderungen des Milz- und Lebervolumens, des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl |
| | Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden Score, BMB) | MRT-Aufnahme; Auswertung von verblindetem Prüfer |
| | Knochendichte | Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) des Oberschenkelknochens und der Lendenwirbelsäule; Auswertung durch verblindeten Prüfer |
| | Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen (Morbus Gaucher Typ 1 (GD1)-spezifische Analysen) | Fragebogen |
| | Schmerzen (Brief Pain Inventory, BPI) | Fragebogen |
| | Schweregradklassifikation (Disease Severity Scoring System für Morbus Gaucher Typ 1, GD1-DS3) | Bewertungsbogen, aufgeteilt in ossäre, viszerale und hämatologische Manifestationen |
| Fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS) | Fragebogen | |
| Lebensqualität | Short Form Survey-36 (SF-36) | Fragebogen |
| Sicherheit | Unerwünschte Ereignisse | Kontinuierliche Erhebung durch Meldung des Patienten an die Abteilung der Arzneimittelsicherheit |

Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte beschrieben und die Validität der verwendeten Messinstrumente zur Morbidity und Lebensqualität diskutiert.

Endpunkte zu Morbidity

Morbus Gaucher wird durch einen Mangel oder Fehlfunktion der sauren β -Glukozerebrosidase [EC 3.2.1.45] hervorgerufen. Das Enzym ist für den Abbau von

Glukozerebrosiden⁸ im Lysosom verantwortlich. Bei einem Mangel der Enzymaktivität der β -Glukozerebrosidase reichern sich die nicht abgebauten Glukozerebroside als Speichersubstanz in den Lysosomen vorwiegend der Makrophagen an [7]. Mit zunehmender Substratspeicherung schwellen die Makrophagen zu sogenannten Gaucher-Zellen massiv an. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch viszerale Manifestationen (erhöhtes Leber- und Milzvolumen), hämatologische Manifestationen (Anämie und Thrombozytopenie) sowie ossäre Manifestationen (Reduktion der Knochendichte, Knochenmarkinfiltration), hervorgerufen durch die Infiltration der beschriebenen Organe bzw. Gewebe mit Gaucher-Zellen [7].

Primäres Ziel der Behandlung ist die Reduktion der Infiltration der Gewebe, Organe und des Knochenmarks durch Gaucher-Zellen und die Verhinderung der Neubildung derselben. Das vergrößerte Leber- und Milzvolumen soll normalisiert werden. Durch die Reduktion der Infiltration der Milz und des durch die Volumenzunahme induzierten Hypersplenismus sowie der Knochenmarkinfiltration soll die beeinträchtigte Blutzellbildung verbessert werden und damit das Blutbild normalisiert werden. Die Leistungsfähigkeit und Mobilität soll wieder hergestellt und eine Schmerzfreiheit erreicht werden. Eine frühe Initiierung der Therapie nach Diagnose ist essentiell, um irreversible Veränderungen des Knochens und eine drohende Invalidisierung zu verhindern [7].

Ein patientenrelevanter Endpunkt ist ein Endpunkt, der vom Patienten wahrgenommen wird. Ein Patient mit Morbus Gaucher Typ 1 spürt Oberbauchbeschwerden durch die zum Teil erheblich vergrößerte Milz und Leber, Erschöpfung und Abgeschlagenheit durch die Anämie, leidet unter einer erhöhten Blutungsneigung durch die reduzierte Thrombozytenzahl und unter Knochenschmerzen durch die fortschreitende Zerstörung der Knochen infolge Infiltration des Knochenmarks. Die krankheitsspezifischen Symptome, die der Patient wahrnimmt, treten dann auf, wenn die Diagnose gegebenenfalls zu spät gestellt wurde und der Patient bereits eine massive Infiltration der Organe und des Knochens mit Gaucher Zellen aufweist. Wird eine wirksame Therapie rechtzeitig initiiert, kann das Auftreten der genannten Symptome verhindert und bereits bestehende Manifestationen zurückgebildet oder gelindert werden.

Ziel darf nicht sein, die Patienten gerade so lange unbehandelt zu lassen, bis schwerwiegende krankheitsbedingte Symptome auftreten. Die Vorenthaltung einer wirksamen Therapie ist ethisch nicht vertretbar. Daher muss eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, die vom Patienten nach einem kurzen Zeitraum gegebenenfalls noch nicht spürbar ist, jedoch als Ursache der einschränkenden und spürbaren Symptomatik belegt wurde, als patientenrelevant gesehen werden. Sobald diese Symptomatik für den Patienten spürbar und die Definition der Patientenrelevanz erfüllt ist, kann es in vielen Fällen bereits zu irreversiblen Manifestationen gekommen sein.

⁸ Ein gebräuchliches Synonym für Glukozerebrosid lautet Glukosylzeramid bzw. Glykosylzeramid.

Primäre Behandlungsziele bei Morbus Gaucher Typ 1 (Milzvolumen, Lebertvolumen, Hämoglobinspiegel und Thrombozytenzahl)

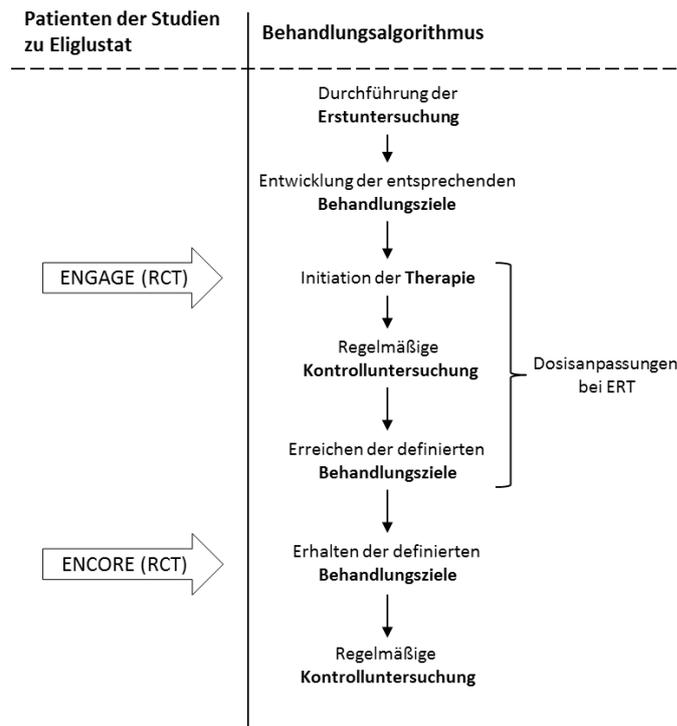
Im Oktober 2003 trafen sich internationale Gaucher-Experten, um evidenzbasierte Behandlungsziele zu definieren [8]. Zur Konsensusfindung wurde die Evidenz aus klinischen Studien und Literatur, die klinische Expertise der internationalen Gaucher-Experten und Daten aus dem internationalen Gaucher-Register herangezogen. Die Behandlungsziele wurden in Diskussion erarbeitet, konsentiert und veröffentlicht [8]. Seitdem werden diese zum Therapiemanagement des Morbus Gaucher Typ 1 weltweit verwendet und kamen auch in der Studie ENGAGE zum Einsatz, was die Relevanz dieser therapeutischen Ziele bestätigt [9]. In Tabelle 4-3 sind die Behandlungsziele des Morbus Gaucher Typ 1 und die Zeit bis zum Erreichen dieser Ziele übersichtlich dargestellt.

Tabelle 4-3: Primäre Behandlungsziele des Morbus Gaucher Typ 1

| Endpunkt | Normalwert | Behandlungsziel | Zielerreichung innerhalb von ... |
|-------------------|--|--|---|
| Milzvolumen | 0,2 % des Körpergewichts in kg | ≥ 30% Reduktion im Vergleich zum Basiswert | 12 Monate |
| Lebertvolumen | 2,5 % des Körpergewichts in kg | ≥ 20% Reduktion im Vergleich zum Basiswert | 12-24 Monate |
| Hämoglobinspiegel | Frauen: 12 –16 g/dL Männer: 14 –18 g/dL | Erhöhung auf ≥ 11,0 g/dL Erhöhung auf ≥ 12,0 g/dL | 12-24 Monate |
| Thrombozytenzahl | 150 *10 ⁹ /L – 350 *10 ⁹ /L | ≥ 50% Anstieg im Vergleich zum Basiswert | 12 Monate |

Quelle: modifiziert nach Pastores et al. (2004) [8]

Gemäß der konsentierten Behandlungsziele sind die Reduktion des Milz- und Lebertvolumens als auch die Normalisierung des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl die patientenrelevanten primären Behandlungsziele bei Morbus Gaucher Typ 1, die innerhalb von zwei Jahren nach Therapieinitiierung erreicht sein sollten. Für das Erreichen dieser Behandlungsziele, die Initiierung und Überwachung der Therapie und Stabilisierung der erreichten Behandlungsziele entwickelten Pastores et al. (2004) einen Behandlungsalgorithmus, der mit anderen chronischen Erkrankungen, die durch individuell ausgeprägte Beschwerdebilder gekennzeichnet sind, vergleichbar ist (vgl. Abbildung 4-1) [8].



Quelle: modifiziert nach Pastores et al. (2004) [8]

Abbildung 4-1: Behandlungsalgorithmus des Morbus Gaucher Typ 1

Der Behandlungsalgorithmus sieht vor, dass in einer umfassenden Erstuntersuchung das individuelle Beschwerdebild des Patienten erfasst und anschließend die Behandlungsziele festgelegt werden. Danach wird eine geeignete Therapie initiiert. In regelmäßigen Abständen finden Kontrolluntersuchungen statt, um das Ansprechen auf die Therapie zu überwachen. Nachdem die definierten Behandlungsziele erreicht sind, werden durch die Therapie in einer angepassten Dosis die erreichten Zielwerte aufrechterhalten. Dies wird durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen überprüft.

In den Zulassungsstudien von Eliglustat wurden therapienaive Patienten (ENGAGE) und mit Enzymersatztherapie vorbehandelte Patienten (ENCORE) mit Morbus Gaucher Typ 1 untersucht, die sich auf unterschiedlichen Stufen im Behandlungsalgorithmus befinden (vgl. Abbildung 4-1).

Die therapienaiven Studienteilnehmer der Studie ENGAGE waren bis auf fünf⁹ nicht vorbehandelt. Wenn zutreffend, lagen die vorherige Enzyersatztherapie bzw. Substratreduktionstherapie bei den Studienteilnehmern zu Studienbeginn gemäß Einschlusskriterien mindestens neun bzw. sechs Monate zurück. Somit befanden sich alle Studienteilnehmer zu Studienbeginn im Behandlungsstatus der Therapieinitiierung. Das Erreichen der in Tabelle 4-3 aufgeführten Behandlungsziele wurde auch im Rahmen der Studie ENGAGE untersucht und wird in diesem Nutzendossier dargestellt.

Stabilität des Gesundheitszustandes

Die vorbehandelten Studienteilnehmer der Studie ENCORE wurden vor Einschluss in die Studie bereits für mindestens drei Jahre mit einer Enzyersatztherapie behandelt und hatten die absoluten Therapieziele erreicht, die gleichfalls die Endpunkte Milzvolumen, Hämoglobinspiegel, Lebervolumen und Thrombozytenzahl betreffen (siehe Tabelle 4-3). Die erreichten Zielwerte und damit absoluten Therapieziele, die als Einschlusskriterien der Studie ENCORE definiert wurden, lauten wie folgt:

- Milzvolumen < 10 des Vielfachen des Normalwertes (MN)
- Hämoglobinspiegel ≥ 11 g/dL (Frauen) bzw. ≥ 12 g/dL (Männer)
- Lebervolumen < 1,5 des Vielfachen des Normalwertes (MN)
- Thrombozytenzahl $\geq 100 \cdot 10^9/L$

Das primäre Ziel der Nicht-Unterlegenheitsstudie ENCORE war die Erhaltung des stabilisierten Gesundheitszustandes der Patienten unter einer Eliglustat-Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit Imiglucerase. Um die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Imiglucerase nachzuweisen, wurden Nicht-Unterlegenheitsgrenzwerte definiert, die wie folgt lauten:

- Milzvolumen maximale Änderung + 25 %
- Hämoglobinspiegel maximale Änderung -1,5 g/dL
- Lebervolumen maximale Änderung + 20 %
- Thrombozytenzahl maximale Änderung - 25 %

⁹ Jeder der fünf Patienten wurde im Vorfeld mit einer Enzyersatztherapie (Alglucerase, Imiglucerase) behandelt. Davon wurden zwei Patienten in die Eliglustat-Gruppe und drei Patienten in die Placebo-Gruppe randomisiert. In der Historie hatten vier dieser Patienten auch einen Therapieversuch mit Miglustat. Bei allen Studienteilnehmern lag die Enzyersatztherapie gemäß Einschlusskriterien mindestens neun Monate und die Substratreduktionstherapie mindestens sechs Monate zurück.

Die Erhaltung des Gesundheitszustandes und damit die Verhinderung drohender krankheitsbedingter Symptome der chronisch progredienten Erkrankung Morbus Gaucher Typ 1 bedeutet implizit eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist damit gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO des G-BA ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt. Die Stabilisierung des Gesundheitszustandes wurde als primärer Endpunkt in der Studie ENCORE untersucht und wird im Rahmen des Nutzendossiers dargestellt.

Milzvolumen

Infolge der Infiltration des Milzgewebes mit Gaucher-Zellen ist die Splenomegalie regelmäßig eines der vorrangigen klinischen Symptome. Zirka 90 % der unbehandelten Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 leiden an einer Splenomegalie mit einer mehr als fünffachen Milzvergrößerung [8].

Die Milz ist beim Menschen ein etwa $11 \times 7 \times 4$ cm großes Organ (Masse 150 g bis 200 g, zirka 0,2 % des Körpergewichts). Das Ausmaß einer Splenomegalie wird in *Vielfachen des Normalwertes* (MN = multiples of normal) angegeben. Eine Splenomegalie mit Werten ≤ 5 MN wird als leicht, bei Werten zwischen >5 und ≤ 15 MN als mittelschwer und bei Werten >15 MN als schwer klassifiziert [8].

Da die Milz bei Morbus Gaucher Typ 1 bis auf ein zig-faches des Normalwertes vergrößert sein kann, sind unbehandelte Patienten vital durch Blutungskomplikationen und Milzrupturen gefährdet [10]. Bei fortschreitender Erkrankung kann es durch Infarkte, Nekrosen und Fibrosen in diesem Bereich auch zu irreversiblen Milzveränderungen kommen. Klinisch können Episoden von Milzinfarkten zu abdominalen Symptomen von leichten Schmerzen bis zum akuten Abdomen mit Fieber führen.

Über die Splenomegalie hinaus reagiert die Milz mit einer Überfunktion im Sinne eines Hypersplenismus, wodurch verstärkt Blutzellen abgebaut werden. Der Hypersplenismus führt damit zu Anämie (reduzierte Hämoglobinwerte), Blutungsneigung (reduzierte Thrombozytenzahl) und Infektanfälligkeit (reduzierte Leukozytenzahl).

Zusammenfassend ist die klinisch relevante Reduktion des Milzvolumens ein patientenrelevantes, primäres Behandlungsziel bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (vgl. Tabelle 4-3) [8], welches bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Ruxolitinib als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt wurde [11].

Lebervolumen

Die Hepatomegalie infolge einer 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 [10]. Die menschliche Leber wiegt zirka 1.500 g bis 2.000 g (zirka 2,5 % des Körpergewichts) [8]. Das Ausmaß der Hepatomegalie lässt sich ebenfalls über das Vielfache der Normalgröße (MN = multiples of normal) quantifizieren, die als schwer ($>2,5$ -fache der Normalgröße), mittelschwer (zwischen dem 1,25- bis 2,5-fachen der Normalgröße) und als leicht/normal ($<1,25$ -fache der Normalgröße) einzustufen ist [8].

Vor Einführung einer kausalen Therapie wurden bis zu 10-fache Volumenzunahmen gegenüber der Normalgröße berichtet. Die Leberpathologie kann in schweren Fällen 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 [10]. Als eine weitere Spätkomplikation ist ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Leberkarzinoms beschrieben [12].

Zusammenfassend ist die klinisch relevante Reduktion des Lebervolumens ein patientenrelevantes, primäres Behandlungsziel bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (vgl. Tabelle 4-3) [8].

Hämoglobinspiegel

Die Hauptursachen für einen verringerten Hämoglobinwert bei Morbus Gaucher Typ 1 liegen sowohl an einer eingeschränkten Hämatopoese im Knochenmark als auch in der pathologisch veränderten Milz, welche die Erythrozyten schneller abbaut (Hypersplenismus) als diese nachgebildet werden können [13]. Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 leiden häufig unter einem reduzierten Hämoglobinwert bzw. einer Anämie. Zum Zeitpunkt der Diagnose leiden zirka 20 % bis 30 % der Gaucher-Patienten an Anämie [13]. Daher berichten viele Patienten Anämie-bedingte Symptome wie allgemeine Abgeschlagenheit, leichte Ermüdbarkeit, Kraftlosigkeit und eine erhebliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit.

Bei weiblichen Erwachsenen spricht man von einer Anämie bei einem Hämoglobinwert von < 11 g/dL (Normalwert 12-16 g/dL), bei männlichen Erwachsenen bei einem Hämoglobinwert von < 12 g/dL (Normalwert 14-18 g/dL) [8]. Der Schweregrad der Anämie ist bei Hämoglobinwerten zwischen ≥ 10 und < 11 g/dL (≥ 9 und < 10 g/dL bzw. < 9 g/dL) bei Frauen sowie zwischen ≥ 11 und < 12 g/dL (≥ 9 bis < 11 g/dL bzw. < 9 g/dL) bei Männern als leicht (mittelschwer bzw. schwer) klassifizierbar.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Ruxolitinib wurde die Anämie bei dem Endpunkt Nebenwirkungen als patientenrelevant eingestuft [11]. Wenn somit das Auftreten einer Anämie als patientenrelevantes unerwünschtes Ereignis vom G-BA anerkannt wird, bedeutet dies implizit, dass die Verbesserung der Anämie bzw. des Hämoglobinspiegels gleichfalls als patientenrelevanter Effekt anerkannt werden muss.

Zusammenfassend ist die klinisch relevante Erhöhung des Hämoglobinwertes ein patientenrelevantes, primäres Behandlungsziel bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (siehe Tabelle 4-3) [8].

Thrombozytenzahl

Die Entwicklung einer Thrombozytopenie wird bei Morbus Gaucher hervorgerufen durch Hypersplenismus und eingeschränkte Hämatopoese infolge Knochenmarkinfiltration. Bei einer ausgeprägten Thrombozytopenie leiden Patienten unter einer verstärkten Blutungsneigung und unter Hämatomen. Eine Thrombozytopenie wird als leicht, mittelschwer bzw. schwer klassifiziert, wenn die Thrombozytenzahlen zwischen $\geq 100 \cdot 10^9/L$ und $< 130 \cdot 10^9/L$, $\geq 60 \cdot 10^9/L$ und $< 100 \cdot 10^9/L$ bzw. $< 60 \cdot 10^9/L$ liegen.

Nahezu alle Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 zeigen eine Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenzahl von $< 100 \cdot 10^9/L$ (Normalwert $150-350 \cdot 10^9/L$ Thrombozyten), was zu einer erhöhten Blutungsneigung führt [14]. Gaucher-Patienten sind bei Diagnosestellung zu 50 % bis 70 % von mittelschwerer oder schwerer Thrombozytopenie betroffen und zirka 15 % aller Gaucher-Patienten von schwerer Thrombozytopenie [15].

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Ruxolitinib wurde die Thrombozytopenie bei dem Endpunkt Nebenwirkungen als patientenrelevant eingestuft [11]. Wenn somit das Auftreten der Thrombozytopenie als patientenrelevantes unerwünschtes Ereignis vom G-BA anerkannt wird, bedeutet dies implizit, dass die Verbesserung der Thrombozytopenie gleichfalls als patientenrelevanter Effekt anerkannt werden muss.

Zusammenfassend ist die klinisch relevante Erhöhung der Thrombozytenzahl ein patientenrelevantes, primäres Behandlungsziel bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (vgl. Tabelle 4-3) [8].

Weitere Behandlungsziele bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 zur Morbidität

Im Rahmen der Studien wurden weitere Endpunkte bezüglich Morbidität erhoben. Folgende Tabelle 4-4 fasst die zum Teil in der Literatur beschriebenen Behandlungsziele zusammen.

Tabelle 4-4: Weitere Behandlungsziele des Morbus Gaucher Typ 1

| Endpunkt | Normalwert | Behandlungsziel | Zeitraum der Therapiewirkung |
|---|---|--------------------------------|---|
| Ossäre Manifestationen | | | |
| Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden Score) | Abwesenheit von Knochenmarkinfiltration | Verringerung oder Eliminierung | 1 bis 3 Jahre je nach Knochenstoffwechselaktivität [8] |
| Knochendichte | ≥ -1 Normalbefund (T-Wert) | Erhöhung | 3 bis 5 Jahre [8] |
| Mobilität | uneingeschränkte Mobilität | Prävention bzw. Verringerung | je nach Basiswert |
| Knochenkrisen | Abwesenheit von Knochenkrisen | | je nach Basiswert |
| Knochenschmerzen | Abwesenheit von Knochenschmerzen | | 1 bis 2 Jahre bei 50 % der Patienten mit Knochenbeteiligung [8] |
| Symptome | | | |
| Schmerzen (Brief Pain Inventory) | Abwesenheit von Schmerzen | Prävention bzw. Verringerung | je nach Basiswert |
| Schweregrad (Disease Severity Scoring System) | Abwesenheit von Gaucher-bedingten Manifestationen | Verringerung | je nach Ausgangswert der Gaucher-bedingten Manifestationen |
| Fatigue (Fatigue Severity Scale) | Abwesenheit von Erschöpfung | Verringerung | je nach Basiswert |

Ossäre Manifestationen (Knochenmarkinfiltration und Knochendichte sowie Mobilität, Knochenkrisen und Knochenschmerzen)

Eine ossäre Manifestation ist bei 75 % – 90 % der Patienten mit Morbus Gaucher nachzuweisen [16]. Diese ossären Manifestationen werden durch die Infiltration des Knochenmarks mit Gaucher-Zellen verursacht [17]. Infolge der raumfordernden Verdrängung des gesunden Knochenmarks kann die Fähigkeit der Osteoblasten, neue Knochensubstanz zu bilden, beeinträchtigt sein. Der pathologisch veränderte Knochenmetabolismus mit Knochenumbautörungen und Knochendemineralisierung führt im weiteren Verlauf zu progredienten Knochenmanifestationen, die in primäre, sekundäre und tertiäre Veränderungen unterteilt werden können (vgl. hierzu 3.2 Modul 3).

Knochenmarkinfiltration (BMB)

Das erste Behandlungsziel bei ossären Manifestationen ist die Reduktion der Knochenmarkinfiltration, die 40 % bis 81 % der Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 aufweisen [18, 19]. Nach Therapieinitiierung können erste Anzeichen einer Reduktion bereits

nach einem Jahr beobachtet werden; üblich ist jedoch ein Zeitraum von drei Jahren, bis die Infiltration des Knochenmarks in einem klinisch relevanten Ausmaß zurückgeht [8].

Eine ausgeprägte Infiltration des Knochenmarks führt unbehandelt zu Veränderungen wie einer verringerten Knochendichte bis hin zu Osteoporose, die zu einer gesteigerten Inzidenz an Knochenbrüchen führen kann. Daneben treten starke Knochenschmerzen bis hin zu Knochenkrisen auf [8]. In einer Studie an 63 Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 konnte nachgewiesen werden, dass eine ausgeprägte Knochenmarkinfiltration signifikant mit einer Hüftkopfnekrose assoziiert ist [20]. Diese Assoziation deutet implizit auf einen Zusammenhang der Knochenmarkinfiltration mit sekundären bzw. tertiären Veränderungen bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 hin.

Um das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zu quantifizieren, wurde 2003 von Maas et al. der Bone Marrow Burden Score (BMB) entwickelt [21]. Dazu werden Aufnahmen der Lendenwirbelsäule sowie des Oberschenkelknochens ausgewertet und zu einer Punktzahl zusammengefasst. Das Spektrum der BMB-Punktzahl reicht von 0 bis 16. Dabei entsprechen eine Punktzahl von 0-4 einer leichten Infiltration, eine Punktzahl von 5-8 einer mittelschweren Infiltration und eine Punktzahl von 9-16 einer schweren Infiltration des Knochenmarks. Der BMB wurde bereits als valides Instrument in Studien angewendet, um den Effekt der Enzymersatztherapie auf die Infiltration des Knochenmarks zu bestimmen [22].

Zusammenfassend ist die Verringerung der Knochenmarkinfiltration ein patientenrelevanter Endpunkt, welche implizit in einer Verbesserung des Gesundheitszustands resultiert.

Knochendichte

Durch die Infiltration des Knochenmarks durch Gaucher-Zellen und des dadurch gestörten Knochenstoffwechsels kommt es zu einer Minderung der Knochendichte (Osteopenie) bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, was im Krankheitsverlauf zu einer generalisierten Osteoporose führen kann. Nach der allgemein gültigen Definition liegt eine Osteoporose vor, wenn ein T-Wert $\leq -2,5$ vorliegt. Bei einem T-Wert zwischen -1 und -2,5 wird von einer Osteopenie gesprochen [23].

Grabowski et al. untersuchten die Knochendichte von Gaucher-Patienten stratifiziert nach Genmutation. Je nach Genmutation wiesen 64,1 bis 83,3 % der Patienten eine Osteopenie auf [15]. In einer Fall-Kontroll-Studie zeigten Khan et al., dass eine verringerte Knochendichte ein Risikofaktor für Knochenbrüche der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkelknochens bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 darstellt. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei pathologischen Werten der Lendenwirbelsäule mit Z-Wert ≤ -1 dieser mit Hilfe therapeutischer Maßnahmen erhöht werden sollte, um das Risiko für Knochenbrüche zu verringern [24]. Zusammenfassend zeigen die dargelegten Studienergebnisse von Grabowski et al. und Khan et al., dass eine reduzierte Knochendichte mit patientenrelevanten Knochenmanifestationen (generalisierte Osteoporose, Knochenbrüche) assoziiert ist. Behandlungsziel einer medikamentösen Therapie sollte demnach eine Erhöhung der

pathologisch reduzierten Knochendichte sein. Da das Therapieansprechen des Knochens im Gegensatz zu den primären Behandlungszielen (siehe Tabelle 4-3) aufgrund des im Vergleich langsameren Knochenstoffwechsels verzögert erfolgt, sollte die Normalisierung der Knochendichte im Zeitraum von 3 bis 5 Jahren erreicht werden [8].

Zusammenfassend muss die Erhöhung der Knochendichte als patientenrelevant eingestuft werden, da dies zu einer Reduktion von Osteoporose und schließlich Knochenbrüchen führt. Dies resultiert implizit in einer Verbesserung des Gesundheitszustands.

Mobilität, Knochenschmerzen, Knochenkrisen

Bei fortgeschrittener Knochenmarkinfiltration und einer geringen Knochendichte können Patienten unter einer eingeschränkten Mobilität oder/und dem Auftreten von Knochenschmerzen bis hin zu Knochenkrisen leiden, die in sekundären Veränderungen der ossären Manifestationen begründet sind. Sekundäre Veränderungen, wie Knocheninfarkte, sind akute Ereignisse, die häufig von starken, sich wiederholenden Schmerzepisoden bis hin zu einer krisenhaften Verstärkung (sogenannte Knochenkrisen) begleitet werden, die ebenso zu einer verringerten Mobilität führen können. Ein Anteil von 63 % der Gaucher-Patienten litten an Knochenschmerzen während ihres Krankheitsverlaufs und 33 % erlitten bereits Knochenkrisen [18]. Bei 50 % der Patienten mit Knochenbeteiligung wurde ein Rückgang der Knochenschmerzen innerhalb von 1 bis 2 Jahren unter Enzymersatztherapie nachgewiesen. Bei Patienten, die bisher keine Knochenbeteiligung aufwiesen, wurde bei nur 4 % ein Neu-Auftreten von Knochenschmerzen unter ERT beobachtet [8].

Die beschriebenen Ereignisse sind direkt vom Patienten spürbar und per se als patientenrelevant anzusehen.

Zusammenfassung zu ossären Manifestationen

Zusammenfassend sollen sekundäre Veränderungen (eingeschränkte Mobilität, Knochenschmerzen, -krisen) und damit die tatsächlich vom Patienten spürbaren Ereignisse durch therapeutische Maßnahmen verhindert werden, da diese zu irreversiblen Veränderungen führen können. Für die Vermeidung müssen die primären Manifestationen bestimmt und kontrolliert werden, da sie nachweislich zu den sekundären Manifestationen führen und diesen zeitlich im Krankheitsverlauf vorausgehen [25]. Somit ist die Reduktion der Knochenmarkinfiltration und damit die Erhöhung der Knochendichte als patientenrelevant zu erachten, mit dem Ziel Spätfolgen wie Knocheninfarkte und Knochenbrüche zu vermeiden.

Brief Pain Inventory (BPI)

Bei Morbus Gaucher Typ 1 handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 1:100.000 [26]. Aufgrund der Seltenheit und der daraus resultierenden, geringen Patientenzahl stehen keine validierten, krankheitsspezifischen Instrumente zur Bestimmung der Symptomatik (z. B. Schmerzen) zur Verfügung. Um trotzdem die Wirksamkeit von Eliglustat in Bezug auf die Schmerzreduktion bestimmen zu können, wurde der *Brief Pain Inventory* (BPI) in den klinischen Studien ENCORE und ENGAGE verwendet.

Der BPI, ursprünglich als *Wisconsin Brief Pain Questionnaire* bezeichnet, dient zur Messung des Schmerzes und der Folgen des Schmerzes [27]. Die Entwicklung des Fragebogens wurde 1983 publiziert und besteht hauptsächlich aus den zwei Dimensionen der sensorischen Schmerzkomponente und der schmerzbedingten Beeinträchtigung. Er wurde 1999 in Deutschland von Radbruch et. al übersetzt und validiert [28]. Er wird von der *European Association for Palliative Care* als Messinstrument für klinische Studien der Tumorschmerztherapie bei Tumorpatienten empfohlen, kann aber auch für andere schmerzbehaftete Erkrankungen verwendet werden [27, 29].

Der BPI zur Erfassung des Schmerzes wurde bereits in anderen Verfahren der frühen Nutzenbewertung (Verfahren Abirateronacetat und Enzalutamid) verwendet und vom IQWiG und G-BA zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen [30, 31].

Schweregrad des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3)

Im Rahmen der klinischen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat wurde das im Jahr 2010 publizierte *disease severity scoring system* für Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) verwendet [32]. Das Messinstrument wurde mittels internationalem Konsensus durch eine klinische Expertengruppe entwickelt und umfasst die Symptomatik des Morbus Gaucher Typ 1 aufgeteilt in ossäre, hämatologische und viszerale Manifestationen (vgl. hierzu Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Insgesamt kann der GD1-DS3 eine Punktzahl von maximal 19 Punkten erreichen. Mit dem GD1-DS3 lässt sich die Schwere der Symptomatik des Patienten quantifizieren. Für den GD1-DS3 wurden die Grenzen für eine leichte (0 bis 3), eine moderate (3 bis 6), eine schwere (7 bis 9) und eine sehr schwere Symptomatik (> 9) festgelegt. Die Minimal Important Difference (MID) beträgt -3,2 für eine Verbesserung und 3,9 für eine Verschlechterung der Symptomatik.

Fatigue Severity Scale (FSS)

Bei Morbus Gaucher Typ 1 handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 1:100.000 [26]. Aufgrund der Seltenheit und der daraus resultierenden, geringen Patientenzahl stehen keine validierten, krankheitsspezifischen Instrumente zur Bestimmung der Symptomatik (z. B. Fatigue) zur Verfügung. Um trotzdem die Wirksamkeit von Eliglustat in Bezug auf die Reduktion der Fatigue bestimmen zu können, wurde der *Fatigue Severity Scale* (FSS) in den klinischen Studien ENCORE und ENGAGE verwendet.

Der FSS ist ein Fragebogen zur Bestimmung der vom Patienten wahrgenommenen Fatigue (Erschöpfung). Er umfasst neun Dimensionen zur Bestimmung der Schwere der Fatigue-Symptomatik (beispielsweise Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, wie Arbeit, Familie oder soziales Leben). Dabei schätzen die Patienten auf einer Skala von 1 (=starke Ablehnung) bis 7 (=starke Zustimmung) den Grad ihrer Zustimmung oder Ablehnung zu einer sie beschreibenden Aussage ein. Als Gesamtwert wird der Mittelwert der neun Dimensionen angegeben, wobei ein höherer Wert einem höheren Fatigue-Level entspricht [33]. Die FSS kam bereits bei unterschiedlichen Erkrankungen wie Depression, Multiple Sklerose sowie Lupus zur Messung der Fatigue zum Einsatz [33, 34]. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde das Ausmaß der über die FSS erhobenen Fatigue im Nutzendossier

von Simeprevir dargestellt und von G-BA und IQWiG zum Nachweis des Zusatznutzens anerkannt [35].

Lebensqualität

Short Form Health Survey (SF-36)

Bei Morbus Gaucher Typ 1 handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 1:100.000 [26]. Aufgrund der Seltenheit und der daraus resultierenden, geringen Patientenzahl stehen keine validierten, krankheitsspezifischen Instrumente zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Verfügung. Um trotzdem die Wirksamkeit von Eliglustat in Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität bestimmen zu können, wurde der *Short Form Health Survey 36 (SF-36)* in den klinischen Studien ENCORE und ENGAGE verwendet.

Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu bestimmen. Der Fragebogen enthält 36 Fragen, womit 8 Dimensionen ermittelt werden. Jede Skala umfasst dabei einen Wertebereich von 0 bis 100, dabei spiegelt eine Punktzahl von 100 die bestmögliche gesundheitsbezogene Lebensqualität wider. Zwei zusammenfassende Skalen (physische und psychische Summenskala) beinhalten jeweils vier Maße körperlicher Gesundheit (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz und allgemeine Gesundheitszustand) und geistiger Gesundheit (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, und psychische Gesundheit). Es handelt sich beim SF-36 um einen generischen Fragebogen, d. h. er beinhaltet keine spezifischen Aspekte der Erkrankung des Morbus Gaucher, eignet sich jedoch zur Beurteilung der Lebensqualität und lässt einen Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen zu [36, 37].

Der SF-36 kam bereits in unterschiedlichen Untersuchungen der Lebensqualität bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 zum Einsatz. Studien aus den USA oder auch Spanien haben gezeigt, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unbehandelter Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 weit unter der Lebensqualität der Allgemeinbevölkerung lag. Diese reduzierte Lebensqualität konnte durch eine Behandlung mit der Enzymersatztherapie statistisch signifikant verbessert werden [38-40].

Nebenwirkungen

Bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels von großer Bedeutung. Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerFO des G-BA sind patientenrelevante therapeutische Effekte insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, die Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und damit Nebenwirkungen sind als patientenrelevanter Endpunkt anzuerkennen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten¹⁰ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹¹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹² erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

¹⁰ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹¹ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹² Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es wurden keine Metaanalysen der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (z.B. unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Rahmen des Nutzendossiers von Eliglustat werden als Sensitivitätsanalysen der offen durchgeführten RCT ENCORE verschiedene Studienpopulationen dargestellt. Bei der Studie ENCORE handelt es sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. Diesbezüglich äußert sich die EMA wie folgt: „*In a non-inferiority trial, the full analysis set and the PP analysis set have equal importance and their use should lead to similar conclusions for a robust interpretation*“ [41]. Entsprechend wurden die Analysen des Full Analysis Set (entspricht der ITT-Population) und der Per Protocol Population für eine robuste Interpretation der Ergebnisse dargestellt.

Für die Studie ENGAGE werden keine Sensitivitätsanalysen in diesem Dossier dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie

sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppe der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet von Eliglustat (ENCORE)

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. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bewertet [4]. Laut IQWiG-Methodenpapier sollte allerdings bei Einreichung eines Volldossiers eine Subgruppenanalyse dargestellt werden, falls der Anteil der relevanten Population unter 80 % liegt [42]. In der Studie ENCORE lag der Anteil der Patienten, die mit 100 mg zweimal pro Tag gemäß Fachinformation behandelt wurden, bei 32 %. Um die gemäß IQWiG-Methodenpapier gegebenen Anforderungen zu erfüllen, werden daher neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation der Studie die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten, die mit 100 mg Eliglustat¹³ zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert.

¹³ 100 mg des Wirkstoffes Eliglustat (als Tartratverbindung) enthalten effektiv 84 mg der reinen, therapeutisch wirksamen Komponente Eliglustat. Die im Dossier verwendete Bezeichnung von 100 mg Eliglustat entspricht 100 mg Eliglustat-Tartrat.

Die Subpopulation der PMs mit einer täglichen Dosis von einmal 100 mg Eliglustat wird nicht gesondert dargestellt, da der Anteil dieses Metabolisierer-Typs in der Studie ENCORE bei 4 % lag. Eine Auswertung dieser Subgruppe ist aufgrund der geringen Stichprobengröße aus statistischer Sicht und der daraus resultierenden geringen statistischen Power nicht durchgeführt worden.

Subgruppenanalysen bezüglich der Identifizierung von Effektmodifikatoren

Gemäß der Anforderungen des Nutzendossiers sind zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren des medizinischen Zusatznutzens a priori, d. h. im Studienprotokoll festgelegte, präspezifizierte Subgruppenanalysen, immer zu berichten.

In diesem Dossier werden daher die a priori definierten Subgruppenanalysen für die Studien ENGAGE und ENCORE dargestellt.

- Unerwünschte Ereignisse für Alter (Split am Median der Studienpopulation)
- Unerwünschte Ereignisse für Geschlecht

Posthoc durchgeführte Subgruppenanalysen zeigten gemäß EPAR keine klinisch relevanten Unterschiede und sind im Rahmen dieses Dossiers nicht dargestellt [2].

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁴. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁵, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁶ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁷, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

¹⁴ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁵ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁶ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁷ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁸.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁹.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Eliglustat wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹⁸ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁹ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|--------------------|----------------------------|-------------------|--|------------------------|--|
| GZGD02507 (ENGAGE) | Ja | ja | abgeschlossen | 39 Wochen ¹ | Eliglustat Placebo |
| GZGD02607 (ENCORE) | Ja | ja | abgeschlossen | 52 Wochen ¹ | Eliglustat Imiglucerase |
| GZGD03109 (EDGE) | Nein | ja | laufend | 52 Wochen | Eliglustat einmal versus zweimal pro Tag |

¹Es handelt sich dabei um die Dauer der primären RCT-Behandlungsphase. Bei beiden Studien war nach der primären Behandlungsphase eine unkontrollierte Langzeitbehandlungsphase angeschlossen. Hier wurden die Patienten ausschließlich mit Eliglustat behandelt.

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

Die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Tabelle 4-5) wurde am 22.01.2015 aktualisiert.

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

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

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| GZGD03109 (EDGE) | E3 ist nicht erfüllt. |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

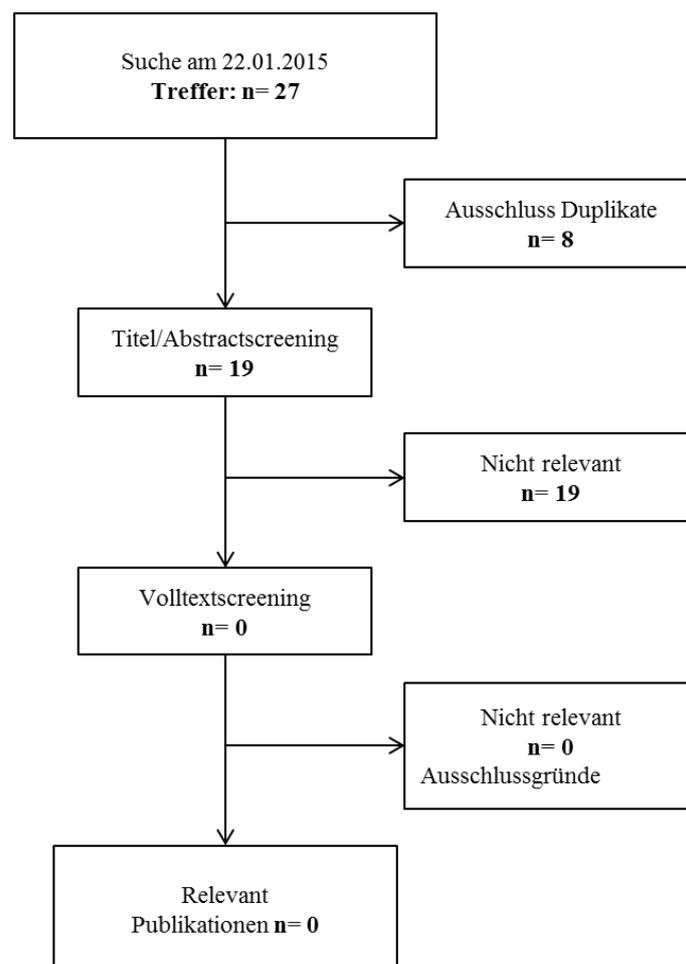


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 03.11.2014 und wurde am 22.01.2015 aktualisiert. Es konnte keine relevante Publikation identifiziert werden. Erst nach der Durchführung der bibliographischen Recherche wurden die Publikationen der Studien ENGAGE (17.02.2015) und ENCORE (26.03.2015) veröffentlicht und als relevante Publikationen aufgenommen [43, 44].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) |
|-----------------------|--|---|---|--|
| GZGD02507 (ENGAGE) | clinicaltrials.gov [45] EU-CTR [46] | ja | ja | abgeschlossen |
| GZGD02607 (ENCORE) | clinicaltrials.gov [47] EU-CTR [48] | ja | nein | abgeschlossen |

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 22.01.2015.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--|---|---|--------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| Placebokontrolliert | | | | | | |
| GZGD 02507 ENGAGE | ja | ja | nein | ja [5] | ja [45, 46] | ja [43] |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| GZGD 02607 ENCORE | ja | ja | nein | ja [6] | ja [47, 48] | ja [44] |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> | | | | | | |

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---|---|---|---|--|---|
| GZGD02507 ENGAGE | RCT, doppelblind, parallel | Patienten > 16 Jahre mit Morbus Gaucher Typ 1 | Eliglustat (n= 20) Placebo (n= 20) | Screeningphase: Tag -45 bis Tag -1 Primäre Behandlungsphase: Tag 1 bis Woche 39 ¹ | Lateinamerika, US, Kanada, Mittlerer Osten, Nordafrika, Indien und Europa 05/2009 – 06/2012 | Prozentuale Änderung des Milzvolumens; Lebervolumen, Hämoglobinspiegel, Thrombozytenzahl, Knochenmarkinfiltration, Knochendichte, GD1-spezifische Analysen (Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen), BPI, FSS, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse |
| GZGD02607 ENCORE | RCT, offen, parallel | Patienten > 18 Jahre mit Morbus Gaucher Typ 1 | Eliglustat (n= 106) Imiglucerase (n= 54) ³ | Screeningphase: Tag -45 bis Tag -1 Primäre Behandlungsphase: Tag 1 bis Woche 52 ² | Lateinamerika, US, Kanada, Mittlerer Osten, Australien und Europa 09/2009 – 11/2012 | Anzahl der Patienten mit stabilem Gesundheitszustand innerhalb von 52 Wochen (gemessen anhand Hämoglobinspiegel, Thrombozytenzahl, Milz- und Lebervolumen), Prozentuale Änderung des Milzvolumens; Lebervolumen, Blutwerte, Knochenmarkinfiltration, Knochendichte, GD1-spezifische Analysen (Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen), BPI, FSS, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse |
| ¹ Langzeitbehandlungsphase: nach Woche 39 bis Studienende; Follow up (ca. 30 bis 37 Tage nach der letzten Behandlung mit Eliglustat) in Form eines Telefonats ² Langzeitbehandlungsphase: nach Woche 52 bis Studienende; Follow up (ca. 30 bis 37 Tage nach der letzten Behandlung mit Eliglustat) in Form eines Telefonats ³ Ein Patient wurde zwar zur Gruppe der Imiglucerase-Behandlung randomisiert, hatte aber keine Studienmedikation erhalten. Daher unterscheidet sich die Anzahl der randomisierten Patienten (n=54) von der FAS-Population (n= 53) | | | | | | |

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

| Studie | Eliglustat | Placebo | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|---|--|---|--|
| GZGD02507 ENGAGE | 50 mg-100 mg ^a Eliglustat als Hartkapsel zweimal pro Tag | 2 Hartkapseln pro Tag | Entsprechend der Einschlusskriterien durften die Patienten keine Vorbehandlung aufweisen. Eine Enzymersatztherapie (Substratreduktionstherapie) musste mindestens neun (sechs) Monate vor Einschluss in die Studie zurückliegen. ^b |
| Studie | Eliglustat | Imiglucerase | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
| GZGD02607 ENCORE | 50 mg-150 mg ^a Eliglustat als Hartkapsel zweimal pro Tag | Konzentration (U/kg KG) der Screeningphase zweimal pro Monat | Entsprechend der Einschlusskriterien wurden die Patienten für mindestens drei Jahre mit einer ERT behandelt. |
| ^a Dosierung abhängig von der Konzentration von Genz-99067 (aktiver Metabolit von Eliglustat; als Tartratverbindung verabreicht) Die Grenzen sind ≥ 5 ng/mL und < 5 ng/mL Plasmakonzentration. ^b Fünf Patienten der Studie ENGAGE hatten im Krankheitsverlauf eine Therapie bezüglich ihrer Morbus Gaucher Typ 1 Symptomatik erhalten. Die Einschlusskriterien bezüglich des Zeitpunkts der Vortherapie wurden bei den Patienten erfüllt. | | | |

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

| Studienbezeichnung Dauer (RCT- Behandlungsphase) Population | ENGAGE 39 Wochen FAS | | ENCORE 52 Wochen | | |
|---|----------------------------|-------------------|-----------------------|------------------------|---------------------------------|
| | Eliglustat (N=20) | Placebo (N=20) | Eliglustat (N=106) | Imiglucerase (N=53) | SP (100 mg BID) ^c |
| Patientencharakteristika | | | | | |
| Geschlecht, n (%) | | | | | |
| Männlich | 8 (40) | 12 (60) | 47 (44) | 25 (47) | 15 (44) |
| Weiblich | 12 (60) | 8 (40) | 59 (56) | 28 (53) | 19 (56) |
| Rasse, n (%) | | | | | |
| Kaukasier | 19 (95) | 20 (100) | 98 (92) | 48 (91) | 31 (91) |
| Nicht-Kaukasier | 1 (5) | 0 | 8 (8) | 5 (9) | 3 (9) |
| Ashkenazi oder Sepharden Herkunft, n (%) | | | | | |
| Ja | 3 (15) | 8 (40) | 29 (27) | 14 (26) | 10 (29) |
| Nein | 17 (85) | 12 (60) | 76 (72) | 39 (74) | 24 (71) |
| Unbekannt | - | - | 1 (1) | - | - |
| Alter am Tag 1 der Studie (Jahre) | | | | | |
| MW (SD) | 31,6 (11,55) | 32,1 (11,26) | 37,6 (14,17) | 37,5 (14,92) | 37,6 (13,4) |
| Gewicht (kg) | | | | | |
| MW (SD) | 64,8 (11,74) | 68,6 (17,17) | 70,8 (16,82) | 67,8 (14,44) | 69,5 (14,8) |
| CYP2D6 Metabolisierer, n (%) | | | | | |
| Langsame | 0 | 0 | 4 (4) | 2 (4) | 0 |
| intermediäre | 1 (5) | 2 (10) | 12 (11) | 9 (17) | 4 (12) |
| Schnelle | 18 (90) | 18 (90) | 84 (79) | 38 (72) | 30 (88) |
| ultraschnelle | 1 (5) | 0 | 4 (4) | 1 (2) | 0 |
| nicht klassifizierbar | 0 | 0 | 0 | 2 (4) | 0 |
| Restenzymaktivität der β-Glukozerebrosidase (mmol/h/mg) | | | | | |
| MW (SD) | 2,3 (3,38) | 2,0 (3,79) | 1,2 (1,31) | 1,1 (0,95) | 1,1 (1,1) |
| Alter bei GD1-Diagnose (Jahre)^b | | | | | |
| MW (SD) | 22,3 (9,61) | 20,1 (13,15) | 17,8 (13,62) | 20,3 (14,29) | 17,0 (12,9) |
| Alter beim Auftreten der ersten GD1-Symptome (Jahre)^b | | | | | |
| MW (SD) | 16,7 (10,53) | 15,2 (12,36) | 12,7 (11,97) | 15,7 (14,17) | 10,7 (9,1) |

| Studienbezeichnung Dauer (RCT- Behandlungsphase) Population | ENGAGE 39 Wochen FAS | | ENCORE 52 Wochen | | |
|---|----------------------------|-------------------|-----------------------|------------------------|---------------------------------|
| | | | FAS | | SP (100 mg BID) ^c |
| Patientencharakteristika | Eliglustat (N=20) | Placebo (N=20) | Eliglustat (N=106) | Imiglucerase (N=53) | Eliglustat (N= 34) |
| Patienten mit Splenektomie, n (%) | | | | | |
| Nein | 20 (100) | 20 (100) | 76 (72) | 44 (83) | 21 (62) |
| Partiell | 0 | 0 | 1 (1) | 1 (2) | 1 (3) |
| Vollständig | 0 | 0 | 29 (27) | 8 (15) | 12 (35) |
| Dosis von Eliglustat (mg 2x pro Tag), n (%) | | | | | |
| 50 | 3 (15) | | 21 (20) | | |
| 100 | 17 (85) | | 34 (32) | | |
| 150 | 0 | | 51 (48) | | |
| ERT-spezifische Basis-Charakteristika | | | | | |
| Dosis [U/kg KG/Monat] MW (SD) | | | 75,8 (34,30) | 79,5 (30,07) | 87,2 (33,0) |
| Dauer der ERT (Jahre); MW (SD) | | | 9,8 (3,98) | 10,0 (3,63) | 10,2 (3,6) |
| ERT (Imiglucerase); n (%) | | | 80 (75) | 44 (83) | 26 (81) |
| ERT (Velaglucerase alfa); n (%) | | | 22 (21) | 8 (15) | 6 (19) |
| Stratifizierungsfaktor | | | | | |
| ERT < 35 U/kg KG/q2w | | | 43 (41) | 22 (42) | 9 (26) |
| ERT ≥ 35 U/kg KG/q2w | | | 63 (59) | 31 (58) | 25 (74) |
| Milzvolumen (≤20 MN) | 16 (80) | 17 (85) | | | |
| Milzvolumen (>20 MN) | 4 (20) | 3 (15) | | | |
| <p>RCT: Randomized Controlled Trial; MN: Vielfaches des Normalwerts; FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); N: Patientenzahl der primären Studienpopulation; n: Patienten, die in die Analyse eingingen; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht angegeben; q2w: alle zwei Wochen; MN: Vielfaches des Normalwertes</p> <p>^bWenn die Zeitangaben für die GD1-Diagnose oder für das erste Symptomaufreten nicht vollständig vorlagen, wurde das Geburtsdatum und das Datum der GD1-Diagnose oder erstem Symptomaufreten herangezogen. Für einen Patienten der Eliglustat-Gruppe war das Datum der Diagnosstellung nicht verfügbar und bei je einem Patient beider Behandlungsgruppen war das Datum des ersten Symptom-Auftretens unbekannt.</p> <p>^cSubpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden</p> | | | | | |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Phase-III-Studie ENGAGE (RCT)

Studiendesign ENGAGE

Bei der Studie ENGAGE handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, an der insgesamt 26 Zentren (in Europa, USA, Kanada, Südamerika, Mittlerer Osten, Nordafrika und Indien) teilnahmen. Eingeschlossen wurden therapienaive Patienten²⁰ mit diagnostiziertem Morbus Gaucher Typ 1, die mindestens 16 Jahre alt²¹ waren und folgende klinische Symptome der Erkrankung wie in den Einschlusskriterien der Studie definiert (siehe dazu auch Anhang 4-E) aufwiesen:

- Splenomegalie, definiert als Milzvolumen von 6 bis 30 MN
- Bei vorhandener Hepatomegalie, Lebertvolumen < 2,5 MN
- Hämoglobinspiegel von 8-11 g/dL (w) und 8-12 g/dL (m)
- und/oder Thrombozyten 50 bis 130*10⁹/L

Weiterhin wurde der CYP2D6-Genotyp bestimmt, da es sich bei Eliglustat um ein CYP2D6-Substrat handelt²². Gemäß Fachinformation ist Eliglustat ausschließlich für langsame, intermediäre und schnelle CYP2D6-Metabolisierer indiziert. Mindestens 95 % der behandelten Patienten wiesen einen CYP2D6-Genotyp gemäß Anwendungsgebiet auf.

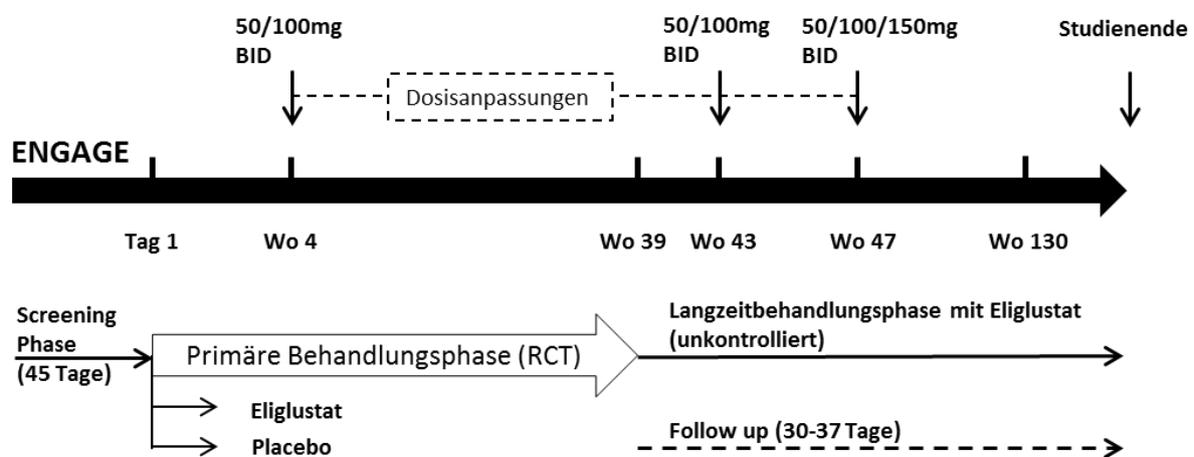
Die Patienten wurden nach einer 45-tägigen Screeningphase in die Behandlungsarme Eliglustat und Placebo 1:1 randomisiert. Ab Tag 1 der primären Behandlungsphase erhielten die in die aktive Behandlungsgruppe randomisierten Patienten zweimal pro Tag eine

²⁰ Fünf Patienten wurden vor Einschluss in die Studie mit ERT (Alglucerase, Imiglucerase) behandelt. Vier dieser Patienten wurden in der Vergangenheit bereits mit Milgustat behandelt. Entsprechend Studienprotokoll haben diese Patienten die Gaucher-spezifischen Therapie 9 Monate (Enzymeratztherapie) bzw. 6 Monate (Miglustat) vor der primären Behandlungsphase beendet.

²¹ Eliglustat ist entsprechend Fachinformation für erwachsene Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 zugelassen. In der Studie ENGAGE waren insgesamt zwei Patienten unter 18 Jahren (je Behandlungsgruppe ein Patient), die nicht zulassungskonform behandelt wurden. Dies entspricht einem Anteil von 5 %, so dass mehr als 80 % der Gesamtpopulation zulassungskonform behandelt wurde. Der Anteil der Patienten unter 18 Jahren ist daher zu vernachlässigen.

²² CYP-abhängige Verstoffwechslungen können zu drastisch erhöhten oder suboptimalen Plasmakonzentrationen der Arzneimittel führen; dies wird unter anderen durch Polymorphismen der CYP-Enzyme hervorgerufen [3]. Als Polymorphismen sind bezüglich CYP2D6 langsame, intermediäre, schnelle und ultraschnelle Metabolisierer bekannt.

Hartkapsel Eliglustat 50 mg. Patienten der Placebo-Gruppe nahmen zweimal pro Tag eine identisch aussehende Hartkapsel ohne aktive Substanz ein. In Woche vier wurde eine Dosisanpassung vorgenommen, die sich nach der Konzentration des aktiven Metaboliten (Genz-99067) von Eliglustat richtete. Nach der Dosisanpassung erhielten 85 % der Patienten die Dosis von 100 mg²³ zweimal pro Tag gemäß Fachinformation während der primären Behandlungsphase. Nach 39 Wochen schloss sich der RCT-Behandlungsphase eine nicht kontrollierte Langzeitbehandlungsphase an, an der die Patienten auf Wunsch teilnehmen konnten. Hier erhielten Patienten der Placebo-Gruppe ebenfalls Eliglustat. Nach der letzten Dosis Eliglustat wurden die Patienten 30-37 Tage zur Sicherheit nachverfolgt. Das Studiendesign der Phase-III-Studie ENGAGE ist zusammenfassend in Abbildung 4-3 dargestellt.



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 4-3: Studiendesign der Phase-III-Studie ENGAGE

Im Rahmen des Nutzendossiers werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie ENGAGE dargestellt, da der Anteil der Patienten, die gemäß Fachinformation behandelt wurden (Alter, CYP2D6-Polymorphismus, Dosis), mehr als 80 % entspricht. Das IQWiG äußert sich hierzu wie folgt: „Für das Einschlusskriterium bezüglich Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist“ [42]. Eine Darstellung der Ergebnisse für zahlenmäßig zu gering belegte Subpopulationen ist somit nicht erforderlich.

Patientencharakteristika ENGAGE

In Tabelle 4-11 sind die Patientencharakteristika der Studie ENGAGE zusammenfassend dargestellt.

²³ 100 mg des Wirkstoffes Eliglustat (als Tartratverbindung) enthalten effektiv 84 mg der reinen, therapeutisch wirksamen Komponente Eliglustat. Die im Dossier verwendete Bezeichnung von 100 mg Eliglustat entspricht 100 mg Eliglustat-Tartrat.

Es wurde eine vergleichbare Anzahl an weiblichen Patienten (50 %) und männlichen Patienten (50 %) mit Morbus Gaucher Typ 1 in die Studie eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten waren Kaukasier (98 %) und nicht von Herkunft Ashkenazi oder Sepharden (73 %). Das mittlere Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten war 31,8 Jahre.

Die ersten Morbus Gaucher-spezifischen Symptome traten bei den Patienten mit zirka 16 Jahren auf. Die Diagnosestellung erfolgte jedoch erst fünf Jahre später mit etwa 21 Jahren. Die Restenzymaktivität schwankte zwischen den einzelnen Patienten, war jedoch zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Bezüglich des CYP2D6-Metabolisierertyps waren die meisten Patienten schnelle Metabolisierer (90 %), 8 % intermediäre Metabolisierer und 3 % ultraschnelle Metabolisierer. Alle Patienten hatten eine bestehende Splenomegalie, welches ein Einschlusskriterium war. Die Patienten wiesen eine leichte Hepatomegalie und eine Thrombozytopenie auf. Der Hämoglobinspiegel erreichte im Mittel den Normalwert. Die exakten Basiswerte sind beim entsprechenden Endpunkt in Abschnitt 4.3.1.3.1 aufgeführt.

Phase-III-Studie ENCORE (RCT)

Studiendesign ENCORE

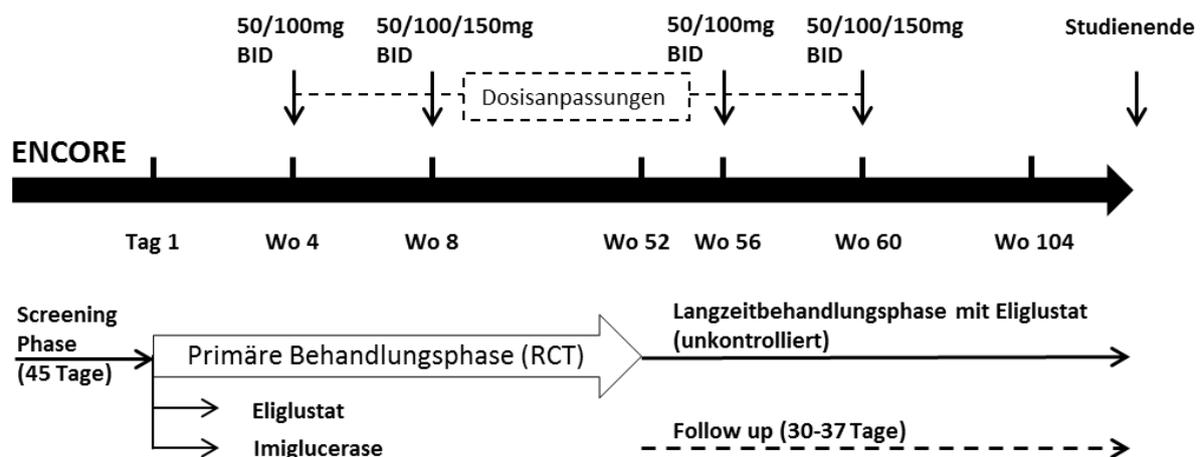
Bei der Studie ENCORE handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase-III-Studie, an der insgesamt 39 Zentren (Europa, Südamerika, USA, Kanada, Mittlerer Osten und Australien) teilnahmen. Im Rahmen der Studie sollte die Nicht-Unterlegenheit von Eliglustat bezüglich des kombinierten Stabilitätskriteriums für den Gesundheitszustand im Vergleich zu Imiglucerase nachgewiesen werden. Eingeschlossen wurden Patienten mit diagnostiziertem Morbus Gaucher Typ 1, die mindestens 18 Jahre alt waren und seit mindestens drei Jahren mit einer Enzymersatztherapie (ERT) behandelt wurden. Die eingeschlossenen Patienten mussten die mit einer ERT-verbundenen definierten Behandlungsziele²⁴ des Morbus Gaucher Typ 1 vor Einschluss in die Studie erreicht haben, die wie folgt lauten (siehe dazu auch Anhang 4-E):

- Milzvolumen < 10 MN oder Splenektomie (vorausgesetzt, dass diese mehr als drei Jahre vor Randomisierung durchgeführt wurde)
- Lebervolumen < 1,5 MN
- Hämoglobinspiegel von ≥ 11 g/dL (w) und ≥ 12 g/dL (m) in der Screeningphase
- Thrombozyten $\geq 100 \cdot 10^9/L$ in der Screeningphase
- Keine Knochenkrisen und keine Symptome einer Knochenbeteiligung (wie beispielsweise Knochenschmerzen)

²⁴ Diese therapeutischen Ziele wurden auf Basis der 95 % Konfidenzintervallen ermittelt, die im Rahmen einer randomisierten Studie zur Untersuchung der Frequenz der Imiglucerase-Therapie bestimmt wurden [49].

Weiterhin wurde der CYP2D6-Genotyp bestimmt, da es sich bei Eliglustat um ein CYP2D6-Substrat handelt²⁵. Gemäß Fachinformation ist Eliglustat ausschließlich für langsame, intermediäre und schnelle CYP2D6-Metabolisierer indiziert. Mehr als 90 % der behandelten Patienten wiesen einen CYP2D6-Genotyp gemäß Anwendungsgebiet auf.

Die Patienten wurden nach einer 45-tägigen Screeningphase in die Behandlungsarme Eliglustat und Imiglucerase 2:1 randomisiert. Ab Tag eins der primären Behandlungsphase erhielten die in die Gruppe der Prüflintervention randomisierten Studienteilnehmer zweimal pro Tag eine Hartkapsel Eliglustat 50 mg. In Woche vier und Woche 8 wurde eine Dosisanpassung vorgenommen, die sich nach der Konzentration des aktiven Metaboliten (Genz-99067) von Eliglustat richtete. Studienteilnehmer der Imiglucerase-Gruppe erhielten zweimal pro Monat die gleiche ERT-Dosis wie vor Randomisierung per Infusion. Nach 52 Wochen schloss sich die primäre Behandlungsphase eine nicht kontrollierte Langzeitbehandlungsphase an, an der die Studienteilnehmer auf Wunsch teilnehmen konnten. Hier erhielten Patienten der Imiglucerase-Gruppe auf Wunsch ebenfalls Eliglustat. Nach der letzten Dosis Eliglustat wurden die Patienten 30-37 Tage zur Sicherheit nachverfolgt. Das Studiendesign der Phase-III-Studie ENCORE ist zusammenfassend in Abbildung 4-4 dargestellt.



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 4-4: Studiendesign der Phase-III-Studie ENCORE

Aufgrund der Dosisanpassungen in Woche vier und Woche acht wurden Patienten der Studie ENCORE mit unterschiedlichen Dosierungen Eliglustat behandelt. Gemäß Fachinformation

²⁵ CYP-abhängige Verstoffwechslungen können zu drastisch erhöhten oder suboptimalen Plasmakonzentrationen der Arzneimittel führen; dies wird unter anderen durch Polymorphismen der CYP-Enzyme hervorgerufen [3]. Als Polymorphismen sind bezüglich CYP2D6 langsame, intermediäre, schnelle und ultraschnelle Metabolisierer bekannt.

ist die empfohlene Dosis für IMs und EMs 100 mg zweimal pro Tag, für PMs 100 mg einmal pro Tag.²⁶ Die Dosisempfehlungen basieren auf pharmakokinetischen Modellen, die auf den pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Daten aus den klinischen Studien beruhen [50]. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurden die genannten pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modelle für die Dosisempfehlungen anerkannt, so dass auch in Bezug auf die frühe Nutzenbewertung die gesamte Studienpopulation der Studie ENCORE für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens heranzuziehen ist.

Der Anteil der Patienten, die mit 100 mg zweimal pro Tag gemäß Fachinformation behandelt wurden²⁷, entspricht allerdings nur 32 %. Laut IQWiG-Methodenpapier ist bei diesem Sachverhalt (Anteil der relevanten Population unter 80 %) die Darstellung einer Subpopulation erforderlich [42]. Um die gegebenen Anforderungen zu erfüllen, werden daher neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation der Studie die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten, die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert²⁸.

Patientencharakteristika ENCORE

In Tabelle 4-11 sind die Patientencharakteristika der Studie ENCORE zusammenfassend dargestellt.

Es wurden mehr weibliche Patienten (55 %) mit Morbus Gaucher Typ 1 in die Studie eingeschlossen als männliche (45 %). Die Mehrzahl der Patienten waren Kaukasier (92 %) und nicht von Herkunft Ashkenazi oder Sepharden (72 %). Das mittlere Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten war 37,5 Jahre.

Die ersten Morbus Gaucher-spezifischen Symptome traten bei den Studienteilnehmern mit zirka 14 Jahren auf. Die Diagnosestellung erfolgte jedoch erst fünf Jahre später mit etwa 19 Jahren. Die Restenzymaktivität schwankte zwischen den einzelnen Patienten, war jedoch zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Bezüglich des CYP2D6-Metabolisierertyps waren die meisten Patienten schnelle Metabolisierer (78 %), 13 % intermediäre Metabolisierer und 4 % langsame Metabolisierer. Insgesamt war bei 23 % der Patienten eine vollständige Splenektomie vorgenommen worden.

Im Mittel wurden die Patienten bereits zehn Jahre mit einer Enzyersatztherapie – vorwiegend mit Imiglucerase (78 %) – behandelt und wiesen einen stabilen Gesundheitsstatus auf, der mittels folgender Einschlusskriterien definiert wurde:

²⁶ 100 mg des Wirkstoffes Eliglustat (als Tartratverbindung) enthalten effektiv 84 mg der reinen, therapeutisch wirksamen Komponente Eliglustat. Die im Dossier verwendete Bezeichnung von 100 mg Eliglustat entspricht 100 mg Eliglustat-Tartrat.

²⁷ 100 mg des Wirkstoffes Eliglustat (als Tartratverbindung) enthalten effektiv 84 mg der reinen, therapeutisch wirksamen Komponente Eliglustat. Die im Dossier verwendete Bezeichnung von 100 mg Eliglustat entspricht 100 mg Eliglustat-Tartrat.

²⁸ In der Studie ENCORE liegt der Anteil der PMs bei 4 %, so dass aufgrund der Stichprobengröße auf eine Berechnung der Subpopulation verzichtet wurde.

- Milzvolumen < 10 MN oder Splenektomie (vorausgesetzt, dass diese mehr als drei Jahre vor Randomisierung durchgeführt wurde)
- Lebertvolumen < 1,5 MN
- Hämoglobinspiegel von ≥ 11 g/dL (Frauen) und ≥ 12 g/dL (Männer) in der Screeningphase
- Thrombozytenzahl $\geq 100 \cdot 10^9/L$ in der Screeningphase
- Keine Knochenkrisen und keine Symptome einer Knochenbeteiligung (wie Knochenschmerzen in Bezug auf Knochennekrosen oder Knochenbrüche) innerhalb des letzten Jahres

Die eingeschlossenen Patienten wiesen im Mittel einen besseren Gesundheitszustand auf, als auf Basis der Einschlusskriterien abzuleiten wäre. So hatten die Patienten im Mittel einen Hämoglobinspiegel von 13,5 g/dL (Normbereich), eine Thrombozytenzahl von knapp $200 \cdot 10^9/L$ (Normbereich), ein dreifach erhöhtes Milzvolumen sowie ein Lebertvolumen von normaler Größe. Die exakten Basiswerte sind beim entsprechenden Endpunkt in Abschnitt 4.3.1.3.1 aufgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen der Studien ENGAGE und ENCORE entsprechen im Allgemeinen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulationen für Eliglustat. Es wird neu diagnostizierte Patienten geben, die sich bei Therapieinitiierung für die orale Behandlungsoption entscheiden. Dieses Patientenkollektiv ist in der Studie ENGAGE umfassend abgebildet. Außerdem kann davon ausgegangen werden, dass einige mit der Enzyersatztherapie vorbehandelte Patienten eine orale Therapieoption bevorzugen, um der Invasivität der Infusionen und den Unannehmlichkeiten im Alltag, die mit der Verabreichung der ERT zusammenhängen, zu entgehen [51]. Daher werden nach Markteinführung von Eliglustat Patienten, die bereits mit einer ERT behandelt werden, zu einer Therapie mit Eliglustat wechseln. Dieser Wechsel bei Patienten, die bereits einen stabilen Gesundheitszustand aufweisen und diese Stabilität durch einen Wechsel der Therapie aufrechterhalten, ist in der Nicht-Unterlegenheitsstudie ENCORE abgebildet.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---------------------|---|---------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| GZGD02507 ENGAGE | Ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| GZGD02607 ENCORE | Ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene beruht auf der beschriebenen Methodik der eingeschlossenen Studien in Anhang 4-E sowie auf der ausführlichen Einschätzung des Verzerrungspotentials anhand von Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Phase-III-Studie ENGAGE (RCT)

Bei der Studie ENGAGE handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) realisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Basiswert des Milzvolumens ($>/\leq$ 20-faches des Normalwertes), um in diesen Strata eine gleiche Verteilung der Patienten in die Behandlungsgruppen zu gewährleisten.

Die Studie ENGAGE ist eine doppelblinde Studie, d. h. der Patient und der behandelnde Arzt waren verblindet. Protokollanpassungen bezüglich der Einschlusskriterien werden nicht als ein relevanter Verzerrungsaspekt angesehen. Endpunkterhebungen mittels MRT und DXA wurden zentral von einem verblindeten Prüfer ausgewertet. Die Bestimmung der Blutwerte wurde im lokal ansässigen Labor durchgeführt. Es handelte sich somit um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es werden die Ergebnisse des Full Analysis Set (FAS) dargestellt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential der Studie ENGAGE auf niedrig eingestuft.

Phase-III-Studie ENCORE (RCT)

Bei der Studie ENCORE handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, Phase-III-Studie. Die Randomisierungsliste wurde zentral mittels Computer generiert und die Zuteilung der Patienten erfolgte blockrandomisiert (4 Blöcke) durch die „Genzyme Clinical Pharmacy Research Services“ (Genzyme CPRS). Weiterhin erfolgte die Zuteilung stratifiziert nach der ERT-Dosis ($\leq/\geq 35$ U/kg/q2w), um in diesen Strata eine gleiche Verteilung der Patienten in die Behandlungsgruppen zu gewährleisten. Die Aufnahme der Patienten wurde durch die Prüfarzte in den teilnehmenden Studienzentren realisiert.

Die Studie ENCORE ist eine offene Studie. Somit waren weder Patient noch der behandelnde Arzt verblindet. Eine Verzerrung auf Studienebene kann durch die fehlende Verblindung nicht abgeleitet werden. Eine mögliche Verzerrung auf Endpunktebene ist in den entsprechenden Abschnitten näher beschrieben. Die Endpunkterhebungen mittels MRT und DXA wurden zentral von einem verblindeten Prüfer ausgewertet. Die Bestimmung der Blutwerte wurde im lokal ansässigen Labor durchgeführt. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Bei der Studie ENCORE handelt es sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. Die EMA äußert sich zur Wahl der geeigneten Population wie folgt: „*In a non-inferiority trial, the full analysis set and the PP analysis set have equal importance and their use should lead to similar conclusions for a robust interpretation*“ [41]. Entsprechend wird in diesem Dossier für eine robuste Interpretation der Ergebnisse sowohl das FAS als auch das Per Protocol Set (PPS) dargestellt. Als primäre Population der Studie wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Die PPS-Population besteht aus randomisierten Patienten mit mindestens einer erhaltenen Studienmedikation, die eine Dosiserhaltung von mindestens 80 % erreichen, und für die alle erforderlichen Baseline-Werte und die Messwerte aus Woche 52 zur Beurteilung des primären Endpunkts vorliegen. Von der PPS-Population ausgeschlossen werden Patienten, bei denen es zu größeren Protokollverstößen gekommen ist. Die aufgrund dieser Kriterien ausgeschlossenen Patienten sind folgend transparent beschrieben:

| Kriterium für Ausschluss aus Per Protocol Set | Eliglustat | Imiglucerase |
|---|-------------------|---------------------|
| Unerwünschte Ereignisse | 2 | 1 |
| Dosis-Compliance < 80 % | 2 | 3 |
| Unterschied zwischen Imiglucerase-Dosis bei Stratifizierung und tatsächlicher Dosierung | 2 | 2 |
| Fehlender Basiswert oder Wert von Woche 52 bei hämatologischen Manifestationen | 1 | - |
| Keine Behandlung | - | 1 |

Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen und wird in diesem Dossier dargestellt. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase

erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt.

Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (Subpopulation: SP 100 mg BID).

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ENCORE als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunktkategorie | Bezeichnung des Endpunkts | GZGD02507 ENGAGE | GZGD02607 ENCORE |
|-------------------|---|---------------------|---------------------|
| Morbidity | Milzvolumen | X | X |
| | Lebervolumen | X | X |
| | Hämoglobinspiegel | X | X |
| | Thrombozytenzahl | X | X |
| | Stabilität des Gesundheitszustandes | - | X |
| | Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden Score) | X | X |
| | Knochendichte | X | X |
| | Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen | X | X |
| | Schmerzen (Brief Pain Inventory) | X | X |
| | Fatigue (Fatigue Severity Scale) | X | X |
| | Schweregradklassifikation (Disease Severity Scoring System) | X | X |
| Lebensqualität | Short Form Health Survey 36 | X | X |
| Sicherheit | Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | X | X |

Tabelle 4-14: Vorliegende Effektmaße je Endpunkt in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Bezeichnung des Endpunkts | ENGAGE (FAS) Vorliegende Effektmaße | ENCORE (FAS, PPS, 100 mg BID) Vorliegende Effektmaße |
|---|---|---|
| Milzvolumen | Stetige (LSMD, Hedges'g) Relative (RR, Peto-OR) ² RD | Stetige (LSMD) |
| Lebervolumen | Stetige (LSMD, Hedges'g) | Stetige (LSMD) |
| Hämoglobinspiegel | Stetige (LSMD, Hedges'g) Relative (RR, OR, Peto-OR) ² RD | Stetige (LSMD, Hedges'g) |
| Thrombozytenzahl | Stetige (LSMD, Hedges'g) Relative (RR, OR) ² RD | Stetige (LSMD) |
| Stabilität des Gesundheitszustandes | Nicht erhoben | Relative (RR, OR) ² RD |
| Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden Score) | Stetige (LSMD, Hedges'g) | Stetige (LSMD) |
| Knochendichte | Stetige (LSMD) | Stetige (LSMD) |
| Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen | Deskriptive Darstellung | Deskriptive Darstellung |
| Schmerzen (Brief Pain Inventory) | Stetige (LSMD) | Stetige (LSMD) |
| Fatigue (Fatigue Severity Scale) | Stetige (LSMD, Hedges'g) | Stetige (LSMD) |
| Schweregradklassifikation (Disease Severity Scoring System) | Stetige (LSMD, Hedges'g) | Stetige (LSMD) |
| Short Form Health Survey 36 | Stetige (LSMD, Hedges'g) | Stetige (LSMD, Hedges'g) |
| Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ¹ | Relative (RR, OR) ² RD | Relative (RR, OR, Peto-OR) ² RD |
| <p>FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (bis in die); LSMD: Least Squares Mittelwert Differenz; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; RD: Absolute Risikoreduktion</p> <p>¹Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde das Safety Set (ENGAGE) sowie Safety Set und 100mg SP (ENCORE) herangezogen.</p> <p>²Für relative Effektmaße (RR, OR, Peto-OR) gilt: $\text{Effektmaß}_{\text{Eli/Komparator}} = 1/\text{Effektmaß}_{\text{Komparator/Eli}}$</p> | | |

4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

4.3.1.3.1.1 Milzvolumen – RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Milzvolumens

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| ENGAGE | <p>Das Milzvolumen wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRT) in der Screeningphase, in Woche 26 und in Woche 39 untersucht. In Woche 26 wurde die Untersuchung der Milz mittels MRT für einen Anteil der Patienten zweimal durchgeführt, um die Variabilität der Volumetrie des MRT zu überprüfen. Die zweite MRT-Aufnahme konnte entweder am gleichen Tag nach einer kurzen Pause oder bis zu drei Tage später durchgeführt werden. Generell sollte ein einheitlicher Zeitpunkt am Tag für die MRT-Messungen gewählt werden. Die Patienten waren dazu angehalten, sechs Stunden vor der MRT-Aufnahme keine Nahrung zu sich zu nehmen.</p> <p>Falls bei einem Patienten während der Studie das Milzvolumen um 30 % im Vergleich zum Basiswert anstieg, musste innerhalb der nächsten vier Wochen die Messung wiederholt werden. Für die Auswertung der Ergebnisse wurde dann die Wiederholungsmessung verwendet.</p> <p>Alle Aufnahmen der Milz wurden an einen zentralen, verblindeten Prüfer (BioClinica) zur Analyse des Milzvolumens geschickt. BioClinica berechneten mittels der digitalen Aufnahmen die Milz MN mittels folgender Formel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Milz MN = $\text{Volumen in cm}^3 / (\text{Gewicht in kg} * 2)$ |
| ENCORE | <p>Das Milzvolumen wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRT) in der Screeningphase, in Woche 26 und Woche 52 untersucht. In Woche 26 wurde die Untersuchung der Milz mittels MRT für einen Anteil der Patienten zweimal durchgeführt, um die Variabilität der Volumetrie des MRT zu überprüfen. Die zweite MRT-Aufnahme konnte entweder am gleichen Tag nach einer kurzen Pause oder bis zu drei Tage später durchgeführt werden. Generell sollte ein einheitlicher Zeitpunkt am Tag für die MRT-Messungen gewählt werden. Die Patienten waren dazu angehalten, sechs Stunden vor der MRT-Aufnahme keine Nahrung zu sich zu nehmen.</p> <p>Falls bei einem Patienten während der Studie das Milzvolumen um 25 % im Vergleich zum Basiswert anstieg, musste innerhalb der nächsten vier Wochen die Messung wiederholt werden. Für die Auswertung der Ergebnisse wurde dann die Wiederholungsmessung verwendet.</p> <p>Alle Aufnahmen der Milz wurden zur Bewertung an einen zentralen, verblindeten Prüfer (BioClinica) zur Analyse des Milzvolumens geschickt. BioClinica berechneten mittels der digitalen Aufnahmen die Milz MN mittels folgender Formel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Milz MN = $\text{Volumen in cm}^3 / (\text{Gewicht in kg} * 2)$ |

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Milzvolumen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENGAGE | niedrig | ja | ja | Ja | ja | niedrig |
| ENCORE | niedrig | nein | ja | Ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENGAGE:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, somit war die Gruppenzuteilung weder den Prüfarzten noch den Studienteilnehmern nicht bekannt. Das Full Analysis Set wurde als primäre Zielpopulation gewählt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden mit der Methode der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Als sonstige Aspekte können Protokollanpassungen genannt werden. Es wurde eine Protokollanpassung bezüglich der Einschlusskriterien der Patienten vorgenommen. Anstelle eines Milzvolumens von mindestens dem 8-fachen des Normalwerts (8 MN) wurden Patienten mit einem Volumen von mindestens 6 MN in die Studie aufgenommen. Weiterhin wurde die Analyse der Volumenmessung modifiziert. Bei einer Messwiederholung aufgrund einer Volumenvergrößerung um > 30 % ging nicht wie ursprünglich festgelegt der Mittelwert aus erster und zweiter Messung in die Analyse ein, sondern nur der Wert der Wiederholungsmessung. Die Veränderung wurde vorgenommen, weil die eventuell kurzfristige > 30 % Vergrößerung des Volumens nur vorübergehend vorlag und nicht in Zusammenhang mit Morbus Gaucher oder dem Ansprechen auf die Therapie stand. Aus den genannten Aspekten kann keine Verzerrung der Ergebnisse abgeleitet werden.

Für die Analyse des Milzvolumens ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war den Prüfarzten und Studienteilnehmern bekannt, der Endpunkt Milzvolumen wurde jedoch

zentral von einem verblindeten Prüfer ausgewertet. Damit konnte eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit minimiert werden.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Als sonstiger Aspekt kann eine Protokollanpassung genannt werden. Ursprünglich wurde festgelegt, dass bei einer Volumenvergrößerung um $> 25\%$ eine Messwiederholung durchgeführt und der Mittelwert aus erster und zweiter Messung für die Analyse verwendet wird. Das Protokoll wurde insofern geändert, dass schließlich nur der Wert der Wiederholungsmessung in die Analyse eingeht. Die Veränderung wurde vorgenommen, weil die kurzfristige $> 25\%$ Vergrößerung des Volumens eventuell nur vorübergehend vorlag und nicht in Zusammenhang mit Morbus Gaucher oder dem Ansprechen auf die Therapie stand. Aus dem genannten Aspekt kann keine Verzerrung der Ergebnisse abgeleitet werden.

Für die Analyse des Milzvolumens ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse der prozentualen Änderung des Milzvolumens (MN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie (t) Population | Basiswert (A) | Wert nach RCT- Behandlungsphase (B) | %-Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|--------------------|--|---------------------------------|---|
| Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p < 0,05: Hedges' g |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS^a | | | | |
| Eliglustat (N=20) | 20 13,89 (5,93) | 20 10,17 (5,07) | -27,58 (12,59) -27,77 (2,37) | -30,03 (3,35) [-36,82; -23,24] < 0,0001 H'g = -2,67 [-3,51; -1,83] |
| Placebo (N=20) | 20 12,50 (5,96) | 20 12,84 (6,40) | 2,07 (8,78) 2,26 (2,37) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^{bc} | | | | |
| Eliglustat (N= 106) | 77 3,17 (1,35) | 77 3,03 (1,36) | -5,20 (14,37) -5,08 (1,50) | -1,81 (2,49) [-6,75;3,13] 0,4692 |
| Imiglucerase (N= 53) | 45 2,74 (1,15) | 45 2,64 (1,06) | -3,06 (10,47) -3,27 (1,97) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^c | | | | |
| Eliglustat (N= 99) | 70 3,23 (1,37) | 70 3,07 (1,38) | -6,17 (14,14) -6,05 (1,57) | -2,83 (2,68) [-8,14; 2,47] 0,2922 |
| Imiglucerase (N= 47) | 39 2,62 (1,08) | 39 2,53 (0,99) | -3,01 (10,50) -3,22 (2,13) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^d | | | | |
| Eliglustat (N= 34) | 22 3,24 (1,59) | 22 3,08 (1,60) | -6,44 (12,33) -6,18 (2,43) | -3,00 (2,99) [-8,96; 2,97] 0,3198 |
| Imiglucerase (N= 53) | 45 2,74 (1,15) | 45 2,64 (1,06) | -3,06 (10,47) -3,19 (1,69) | |
| RCT: Randomized Controlled Trial; MN: Vielfaches des Normalwerts; FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (bis in die); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; KI: Konfidenzintervall; t: Studiendauer | | | | |
| <u>Anmerkung:</u> Die Auswertungen basieren auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA): | | | | |
| - ENCORE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, die Basiswerte des analysierten Endpunkts und die ERT-Dosis zu Beginn der Studie (Stratifizierungsfaktor) ein. | | | | |
| - ENGAGE: Diese schließt die Behandlungsgruppe und den Basiswert des Milzvolumens (Stratifizierungsfaktor) ein. (Splenektomierte Patienten waren nicht in der Studie eingeschlossen.) | | | | |
| ^a Für einen Patient der Eliglustat-Gruppe, der vor Woche 39 aus der Studie ausschied, wurde die Methode des LOCF (Last observation carried forward) angewandt, um die Anforderungen der FAS zu erfüllen. | | | | |
| ^b Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Prüfmedikation erhalten haben und wird als ITT-Population interpretiert. Bei Patienten mit fehlendem Wert an Woche 52 wurde die Methode des LOCF angewandt. | | | | |
| ^c Der Patient, der im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen. | | | | |
| ^d Subpopulation des FAS mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden. | | | | |

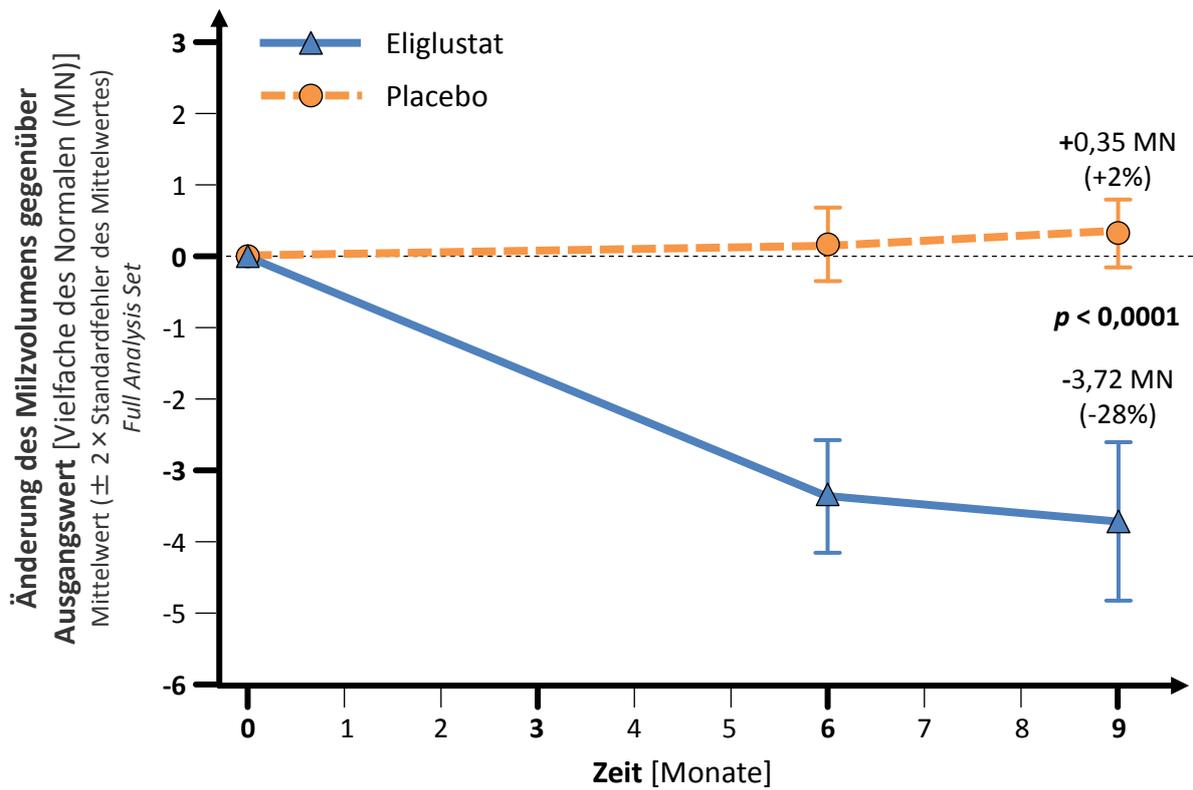
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Milzvolumen (Behandlungsziel erreicht) aus RCT ENGAGE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie ENGAGE Population | FAS | |
|--|---------------------------|-------------------|
| | Eliglustat (N=20) | Placebo (N=20) |
| Patienten mit erreichtem Behandlungsziel nach 39 Wochen | | |
| ≥ 30% Reduktion des Milzvolumens | | |
| Patienten, n (%) | 9 (45) | 0 |
| RR _{Plac/Elig} [95 % KI] p-Wert | 0 [0;0,34] 0,0007 | |
| Peto-OR _{Elig/Plac} [95 % KI] p-Wert | 12,38 [2,86;53,61] 0,0008 | |
| Peto-OR _{Plac/Elig} [95 % KI] p-Wert | 0,08 [0,02; 0,35] 0,0008 | |
| RD, % [95 % KI] p-Wert | 0,45 [0,22; 0,68] 0,0007 | |
| N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, die das Behandlungsziel erreichten (bei Patienten mit fehlenden Werten wurde die last observation carried forward (LOCF)-Methode angewendet); KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko, kombinatorisch exakt bestimmt nach Chan ISF, Zhang Z (1999) [52]; Peto-OR: Peto-Odds Ratio bestimmt nach Yusuf S, Peto R (1985) [53]; RD: Absolute Risikoreduktion, kombinatorisch exakt bestimmt nach Chan ISF, Zhang Z (1999) [52] | | |

Das Milzvolumen wurde mittels MRT-Aufnahmen untersucht. Eliglustat-behandelte Patienten der Studie ENGAGE wiesen zu Beginn der Studie im Mittel ein 13,89-fach erhöhtes Milzvolumen im Vergleich zum Normalwert auf. Nach einer 39-wöchigen Behandlungsphase konnte das Volumen auf 10,17 MN reduziert werden, was im Mittel einer prozentualen Änderung von 28 % entspricht. Placebo-behandelte Patienten zeigten nach 39-wöchiger Behandlung ein leicht erhöhtes Milzvolumen (12,84 MN) im Vergleich zum Basiswert (12,50 MN) von knapp 2 %. Im Behandlungsvergleich zeigten Eliglustat-behandelte Patienten eine signifikante prozentuale Reduktion und damit Verbesserung des Milzvolumens von 30 % (95 % KI [-36,82; -23,24]; p-Wert < 0,0001) im Vergleich zu Placebo.

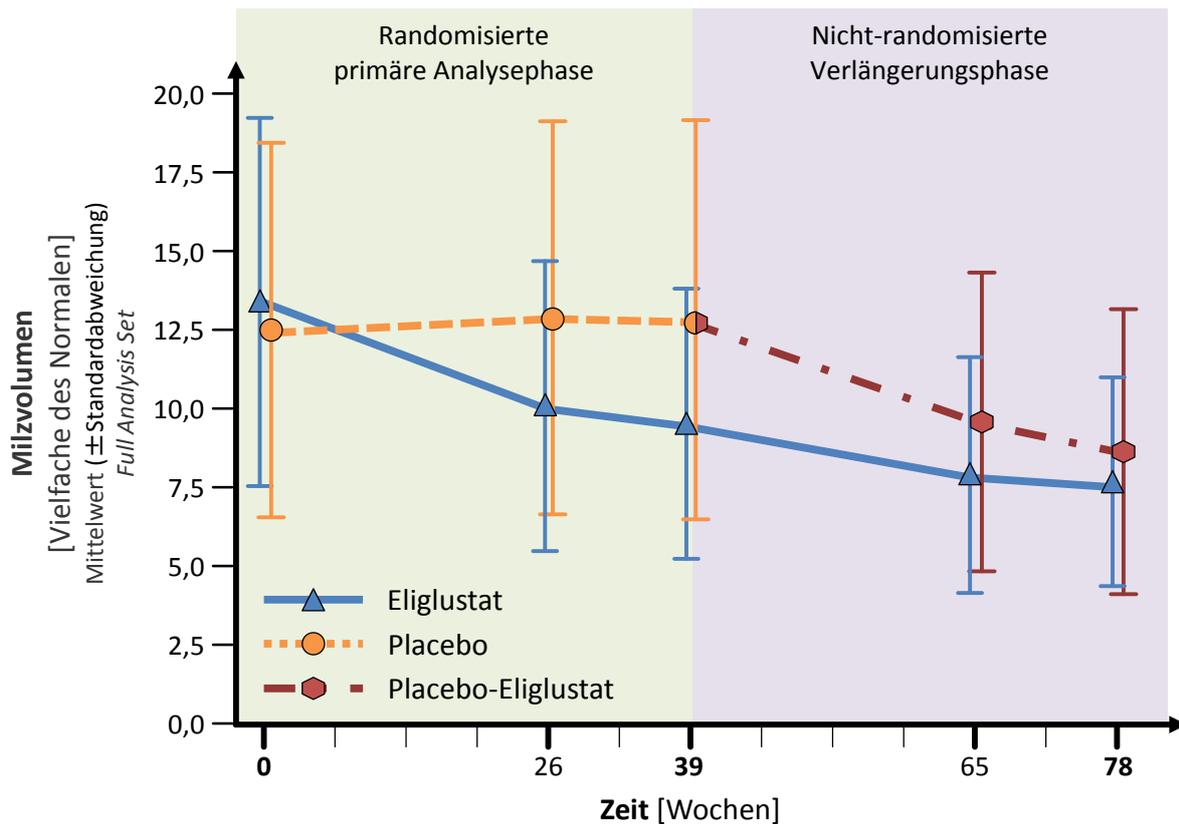
Weiterhin wurde im Rahmen der Studie ENGAGE der Anteil der Patienten bestimmt, die innerhalb der primären Behandlungsphase das evidenz- und konsensbasierte Behandlungsziel, eine $\geq 30\%$ Reduktion des Milzvolumens, erreichten [8]. 9 von 20 Patienten, die mit Eliglustat behandelt wurden, erreichten das primäre Behandlungsziel. Kein Placebo-behandelter Patient erlangte das Behandlungsziel. Im Vergleich zu Placebo wurde eine signifikante Erhöhung der Chance für eine $\geq 30\%$ Reduktion des Milzvolumens um 45 Prozentpunkte (95 % KI [22; 68]; p-Wert = 0,0007) und ein Peto-OR von 12,38 (95 % KI [2,86; 53,61]; p-Wert = 0,0008) erzielt.

Der bedeutende Effekt von Eliglustat auf die Reduktion des Milzvolumens und eine fortlaufende Abnahme kann zusammenfassend aus Abbildung 4-5 bzw. Abbildung 4-6 abgeleitet werden. Hier sind die Ergebnisse der Reduktion des Milzvolumens und das Milzvolumen absolut im zeitlichen Verlauf für die primäre Behandlungsphase und für die nicht randomisierte Langzeitphase der Studie ENGAGE dargestellt.



Quelle: modifiziert nach Mistry et al. (2015) [43]

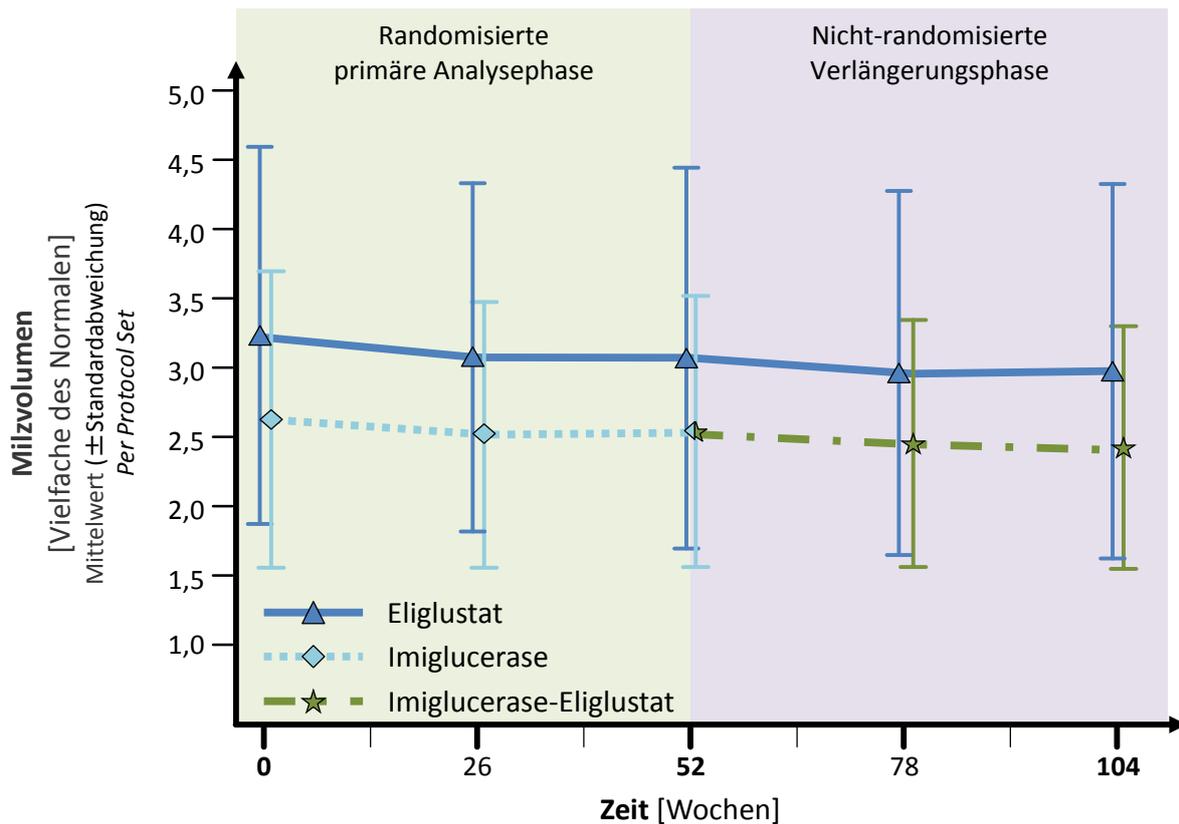
Abbildung 4-5: Mittlere Änderung des Milzvolumens (ENGAGE)



Quelle: modifiziert nach Jouvin et al. (2014) [54]

Abbildung 4-6: Mittleres Milzvolumen im Zeitverlauf bis Woche 78 (ENGAGE)

Patienten der Studie ENCORE zeigten im Mittel ein 3-fach erhöhtes Milzvolumen gegenüber dem Normalwert zu Beginn der Studie, welches sich in beiden Behandlungsarmen nach 52-wöchiger Behandlung leicht verbesserte. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Eliglustat im Vergleich zur Behandlung mit Imiglucerase. Die Ergebnisse bezüglich der Subgruppe, die gemäß Fachinformation zweimal pro Tag mit 100 mg Eliglustat behandelt wurde, unterscheiden sich nicht von den Ergebnissen bezüglich der gesamten Stichprobe.



Quelle: modifiziert nach Jouvin et al. (2014) [55]

Abbildung 4-7: Mittleres Milzvolumen im Zeitverlauf bis Woche 104 (ENCORE)

Abbildung 4-7 zeigt eindrücklich, dass das Milzvolumen über die Zeit von 24 Monaten unter einer Therapie mit Eliglustat stabil bleibt. Hier sind die Ergebnisse (absolute Messwerte) zum Milzvolumen im zeitlichen Verlauf für die primäre Behandlungsphase und für die nicht randomisierte Langzeitphase der Studie ENCORE dargestellt.

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

Es wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

4.3.1.3.1.2 Lebervolumen – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Lebervolumens

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| ENGAGE | <p>Das Lebervolumen wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRT) in der Screeningphase, in Woche 26 und in Woche 39 untersucht. In Woche 26 wurde die Untersuchung der Leber mittels MRT für einen Anteil der Patienten zweimal durchgeführt, um die Variabilität der Volumetrie des MRT zu überprüfen. Die zweite MRT-Aufnahme konnte entweder am gleichen Tag nach einer kurzen Pause oder bis zu drei Tage später durchgeführt werden. Generell sollte ein einheitlicher Zeitpunkt am Tag für die MRT-Messungen gewählt werden. Die Patienten waren dazu angehalten, sechs Stunden vor der MRT-Aufnahme keine Nahrung zu sich zu nehmen.</p> <p>Falls bei einem Patienten während der Studie das Lebervolumen um 30 % im Vergleich zum Basiswert anstieg, musste innerhalb der nächsten vier Wochen die Messung wiederholt werden. Für die Auswertung der Ergebnisse wurde dann die Wiederholungsmessung verwendet.</p> <p>Alle Aufnahmen der Leber wurden an einen zentralen, verblindeten Prüfer (BioClinica) zur Analyse des Lebervolumens geschickt. BioClinica berechneten mittels der digitalen Aufnahmen Leber MN auf Basis folgender Formel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leber MN = $\text{Volumen in cm}^3 / (\text{Gewicht in kg} * 25)$ |
| ENCORE | <p>Das Lebervolumen wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRT) in der Screeningphase, in Woche 26 und in Woche 52 untersucht. Generell sollte ein einheitlicher Zeitpunkt am Tag für die MRT-Messungen gewählt werden. Die Patienten waren dazu angehalten, sechs Stunden vor der MRT-Aufnahme keine Nahrung zu sich zu nehmen.</p> <p>Falls bei einem Patienten während der Studie das Lebervolumen um 20 % im Vergleich zum Basiswert anstieg, musste innerhalb der nächsten vier Wochen die Messung wiederholt werden. Für die Auswertung der Ergebnisse wurde dann die Wiederholungsmessung verwendet. Falls die Wiederholungsmessung mehr als sechs Wochen nach der Erstmessung erfolgte, wurde der Originalwert verwendet.</p> <p>Alle Aufnahmen der Leber wurden an einen zentralen, verblindeten Prüfer (BioClinica) zur Analyse des Lebervolumens geschickt. BioClinica berechneten mittels der digitalen Aufnahmen Leber MN auf Basis folgender Formel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leber MN = $\text{Volumen in cm}^3 / (\text{Gewicht in kg} * 25)$ |

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Erhebung des Lebervolumens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENGAGE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ENCORE | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENGAGE:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, somit war die Gruppenzuteilung den Prüfarzten und den Studienteilnehmern nicht bekannt. Das Full Analysis Set wurde als primäre Zielpopulation gewählt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Ursprünglich wurde festgelegt, dass bei einer Volumenvergrößerung um > 30 % eine Messwiederholung durchgeführt und der Mittelwert aus erster und zweiter Messung für die Analyse verwendet wird. Das Protokoll wurde insofern geändert, dass schließlich nur der Wert der Wiederholungsmessung in die Analyse eingeht. Die Veränderung wurde vorgenommen, weil die kurzfristige > 30 % Vergrößerung des Volumens eventuell nur vorübergehend vorlag und nicht in Zusammenhang mit Morbus Gaucher oder dem Ansprechen auf die Therapie stand. Aus dem genannten Aspekt kann keine Verzerrung der Ergebnisse abgeleitet werden.

Für die Analyse des Lebervolumens ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war zwar sowohl Studienteilnehmer als auch Prüfarzt bekannt. Der Endpunkt Lebervolumen wurde jedoch zentral von einem verblindeten Prüfer ausgewertet. Damit konnte eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit minimiert werden.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Als sonstiger Aspekt kann eine Protokollanpassung genannt werden. Bei Messwiederholungen aufgrund einer Volumenvergrößerung um > 20 % ging nicht wie ursprünglich festgelegt der Mittelwert aus erster und zweiter Messung in die Analyse ein, sondern nur der Wert der Wiederholungsmessung. Die Veränderung wurde vorgenommen, weil die kurzfristige > 20 % Vergrößerung des Volumens eventuell nur vorübergehend vorlag und nicht in Zusammenhang mit Morbus Gaucher oder dem Ansprechen auf die Therapie stand. Aus dem genannten Aspekt kann keine Verzerrung der Ergebnisse abgeleitet werden.

Für die Analyse des Lebervolumens ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse der prozentualen Änderung des Lebervolumens (MN) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie (t) Population | Basiswert (A) | Wert nach RCT- Behandlungsphase (B) | %-Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|---|--------------------|--|------------------------------|---|
| Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p < 0,05: Hedges' g |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS^a | | | | |
| Eliglustat (N=20) | 20 1,44 (0,35) | 20 1,35 (0,28) | -5,45 (6,89) -5,20 (1,64) | -6,64 (2,33) [-11,37; -1,91] 0,0072 H'g = -0,84 [-1,45; -0,23] |
| Placebo (N=20) | 20 1,36 (0,28) | 20 1,39 (0,31) | 1,70 (8,00) 1,44 (1,64) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^{bc} | | | | |
| Eliglustat (N= 106) | 106 0,94 (0,19) | 106 0,96 (0,18) | 2,22 (9,60) 2,32 (0,89) | -0,28 (1,55) [-3,34; 2,78] 0,8563 |
| Imiglucerase (N= 53) | 53 0,92 (0,16) | 53 0,95 (0,16) | 2,80 (10,11) 2,60 (1,26) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^c | | | | |
| Eliglustat (N= 99) | 98 0,95 (0,19) | 98 0,96 (0,19) | 1,78 (9,64) 1,99 (0,95) | -1,14 (1,66) [-4,42; 2,15] 0,4941 |
| Imiglucerase (N= 47) | 47 0,91 (0,16) | 47 0,94 (0,17) | 3,57 (10,24) 3,13 (1,36) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^d | | | | |
| Eliglustat (N= 34) | 34 0,94 (0,18) | 34 0,97 (0,19) | 3,28 (8,29) 3,02 (1,54) | 0,05 (1,98) [-3,89; 4,00] 0,9781 |
| Imiglucerase (N= 53) | 53 0,92 (0,16) | 53 0,95 (0,16) | 2,80 (10,11) 2,97 (1,23) | |
| RCT: Randomized Controlled Trial; MN: Vielfaches des Normalwerts; FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (von bis in die); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; KI: Konfidenzintervall; t: Studiendauer | | | | |
| <u>Anmerkung:</u> Die Auswertungen basieren auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA): | | | | |
| - ENCORE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, die Basiswerte des analysierten Endpunkts und die ERT-Dosis zu Beginn der Studie (Stratifizierungsfaktor) ein. | | | | |
| - ENGAGE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, den Basiswert des analysierten Endpunkts und den Basiswert des Milzvolumens (Stratifizierungsfaktor) ein. | | | | |
| ^a Für ein Patient der Eliglustat-Gruppe, der vor Woche 39 aus der Studie ausschied, wurde die Methode des LOCF (Last observation carried forward) angewandt, um die Anforderungen der FAS zu erfüllen. | | | | |
| ^b Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Prüfmedikation erhalten haben und wird als ITT-Population interpretiert. Bei Patienten mit fehlendem Wert an Woche 52 wurde die Methode des LOCF angewandt. | | | | |
| ^c Der Patient, der im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen. | | | | |
| ^d Subpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden. | | | | |

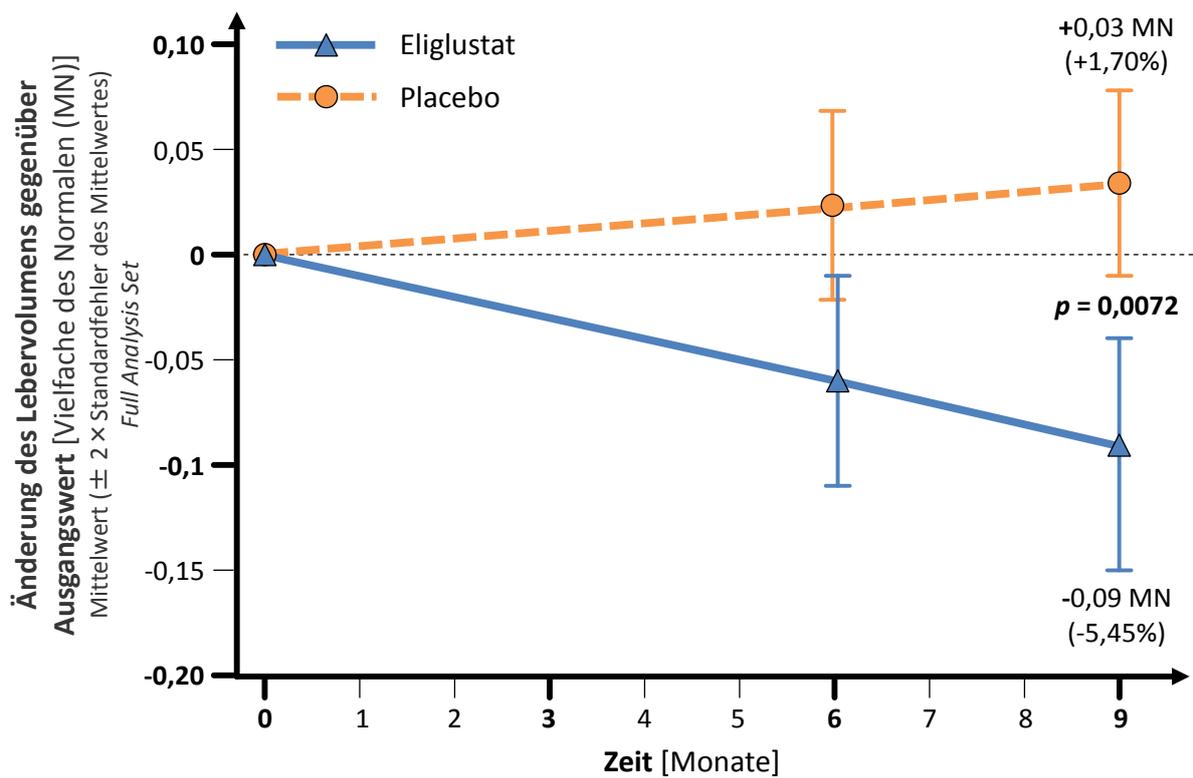
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Lebervolumen (Behandlungsziel erreicht) aus RCT ENGAGE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie ENGAGE Population | FAS ^a | |
|--|----------------------|-------------------|
| | Eliglustat (N=20) | Placebo (N=20) |
| Patienten mit erreichtem Behandlungsziel nach 39 Wochen | | |
| ≥ 20% Reduktion des Lebervolumen | | |
| Patienten, n (%) | 0 | 0 |

Das Lebervolumen wurde mittels MRT-Aufnahmen untersucht. Eliglustat-behandelte Studienteilnehmer der Studie ENGAGE wiesen im Mittel ein 1,44-fach erhöhtes Lebervolumen im Vergleich zum Normalwert (MN) zu Beginn der Studie auf. Nach einer 39-wöchigen Behandlungsphase konnte das Volumen auf durchschnittlich 1,35 MN reduziert werden, was im Mittel einer prozentualen Änderung von 5,45 % entspricht. Placebo-behandelte Patienten zeigten nach 39-wöchiger Behandlung ein leicht erhöhtes Lebervolumen (1,39 MN) im Vergleich zum Basiswert (1,36 MN). Im Behandlungsvergleich zeigten Eliglustat-behandelte Patienten eine signifikante prozentuale Reduktion und damit Verbesserung des Lebervolumens von 6,64 % (95 % KI [-11,37; -1,91]; p-Wert = 0,0072) im Vergleich zu Placebo.

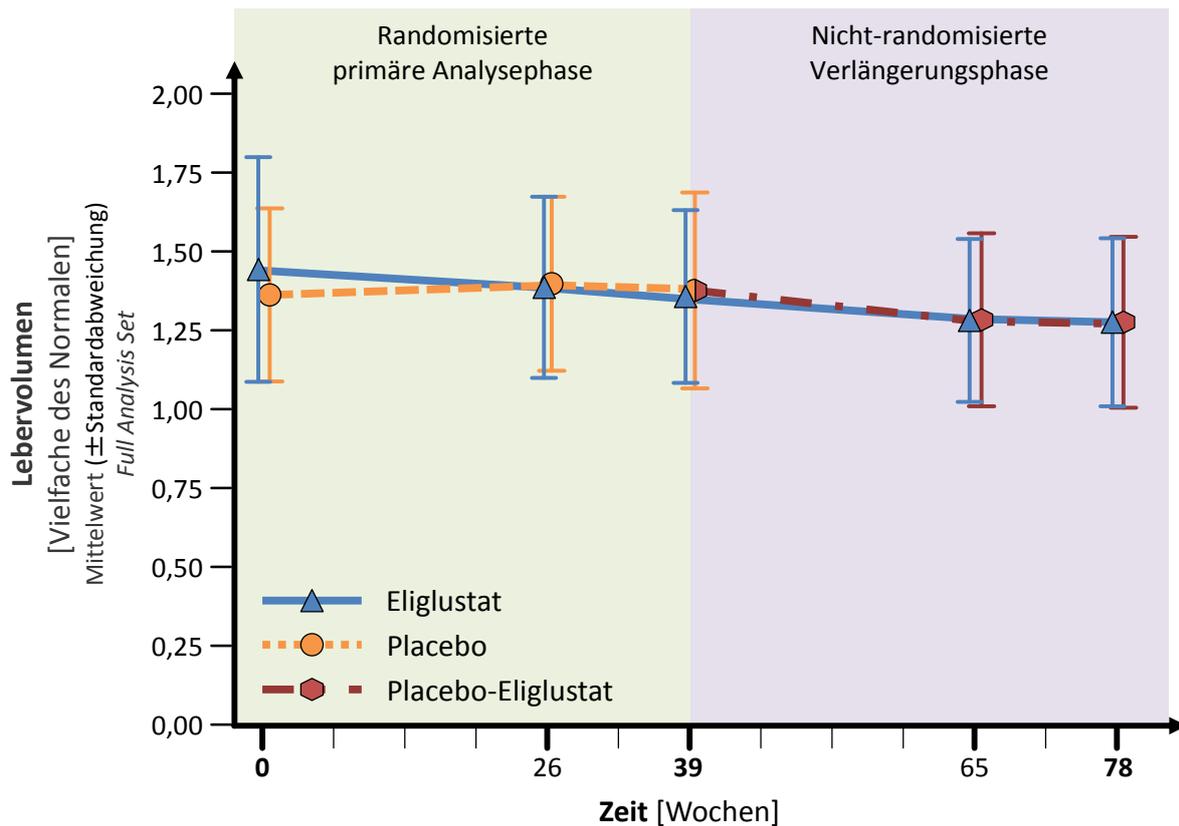
Weiterhin wurde im Rahmen der Studie ENGAGE der Anteil der Patienten bestimmt, die innerhalb der primären Behandlungsphase das evidenz- und konsensbasierte Behandlungsziel, eine $\geq 20\%$ Reduktion des Lebervolumens, erreichten [8]. Kein Patient erreichte im Zeitraum der primären Behandlungsphase das definierte Behandlungsziel. Dieser Effekt kann unabhängig von der Behandlung beobachtet werden. Anzumerken ist, dass die Patienten bereits vor Initiation der Behandlung ein annähernd normales Lebervolumen aufwiesen, wodurch der Nachweis eines Effektes erschwert wird. Daneben war die Dauer der primären Behandlungsphase von neun Monaten sehr kurz, um das definierte Behandlungsziel der Leber zu erreichen [8].

Der Effekt von Eliglustat auf die Reduktion des Lebervolumens und eine fortlaufende Abnahme kann trotz der geringen Basiswerte zusammenfassend aus Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9 abgeleitet werden. Hier sind die Ergebnisse der Reduktion des Lebervolumens und das Lebervolumen im zeitlichen Verlauf für die primäre Behandlungsphase und für die nicht randomisierte Langzeitphase der Studie ENGAGE dargestellt.



Quelle: modifiziert nach Mistry et al. (2015) [43]

Abbildung 4-8: Mittlere Änderung des Lebervolumens (ENGAGE)

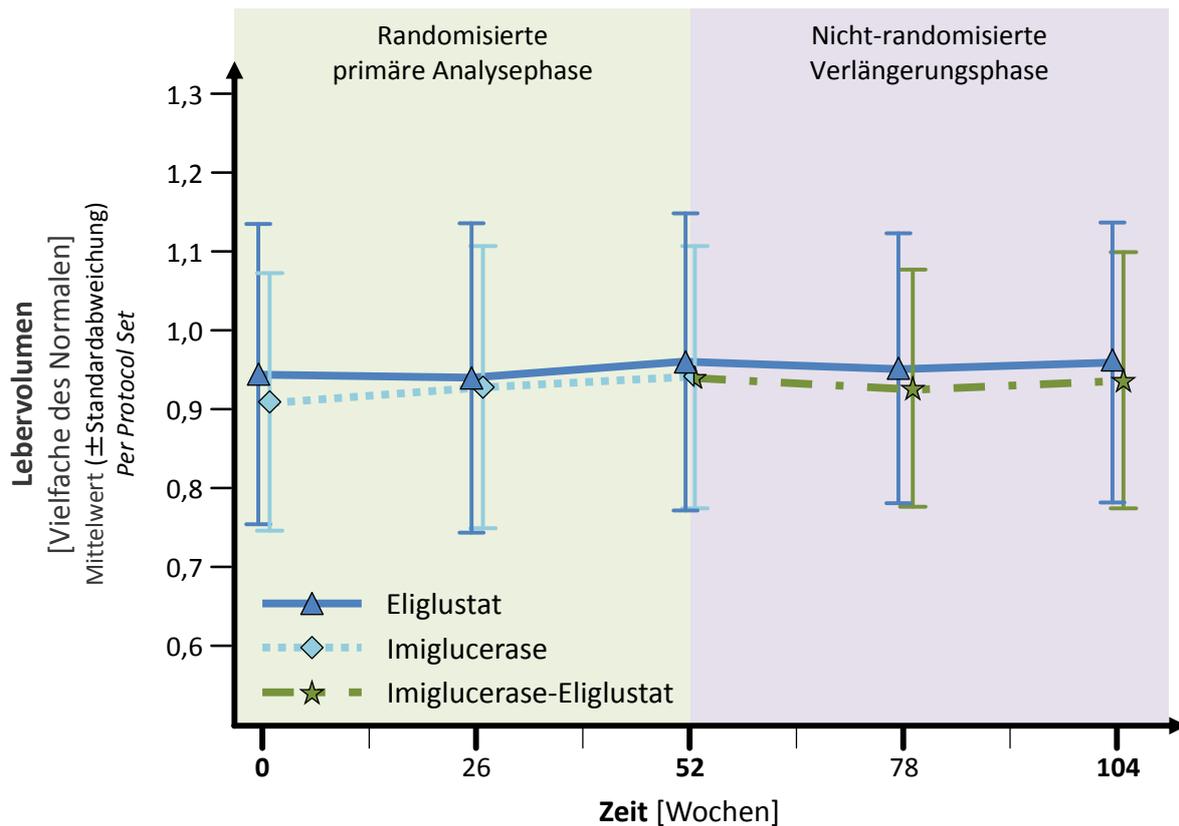


Quelle: modifiziert nach Jouvin et al. (2014) [54]

Abbildung 4-9: Mittleres Lebervolumen im Zeitverlauf bis Woche 78 (ENGAGE)

Studienteilnehmer der Studie ENCORE zeigten zu Beginn der Studie im Mittel ein Lebervolumen im Normalbereich, welches sich in beiden Behandlungsarmen nach 52-wöchiger Behandlung leicht verschlechterte. Tendenziell führt die Behandlung mit Eliglustat zu einer etwas geringeren Zunahme des Lebervolumens im Vergleich zu Imiglucerase. Dieser Effekt ist nicht mehr nachweisbar bei Betrachtung der Ergebnisse bezüglich der Subgruppe, die gemäß Fachinformation zweimal pro Tag mit 100 mg Eliglustat behandelt wurde.

Abbildung 4-10 zeigt eindrücklich, dass das Lebervolumen über die Zeit von 24 Monaten unter einer Therapie mit Eliglustat stabil gehalten wird.



Quelle: modifiziert nach Jouvin et al. (2014) [55]

Abbildung 4-10: Mittleres Lebervolumen im Zeitverlauf bis Woche 104 (ENCORE)

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

Es wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

4.3.1.3.1.3 Hämoglobinspiegel – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung der Bestimmung des Hämoglobinspiegels

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| ENGAGE | Die Blutentnahme zur Messung des Hämoglobinspiegels wurde in der Screening-Phase, in Woche vier und 13 und danach alle drei Monate bis zum Studienende durchgeführt. Beim Screening und in Woche 39 erfolgte die Blutentnahme zweimal im Abstand von mindestens 24 Stunden. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde der Mittelwert der beiden Bestimmungen verwendet. Falls eine Blutprobe der Doppelbestimmung fehlte, wurde für die Auswertung nur die einfache Messung verwendet. Die Analysen wurden von einem lokalen Labor durchgeführt und dokumentiert. |
| ENCORE | Die Blutentnahme zur Messung des Hämoglobinspiegels wurde in der Screening-Phase, in Woche 52 und alle 12 Monate danach bis zum Studienende durchgeführt. Alle Blutentnahmen erfolgten zweimal im Abstand von mindestens 24 Stunden. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde der Mittelwert der beiden Bestimmungen verwendet. Falls eine Blutprobe der Doppelbestimmung fehlte, wurde für die Auswertung nur die einfache Messung verwendet. Falls sich die Werte verschlechterten, wurde an weiteren Zeitpunkten Blutproben entnommen. Die Analysen wurden von einem lokalen Labor durchgeführt und dokumentiert. |

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Auswertung des Hämoglobinspiegels in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENGAGE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ENCORE | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENGAGE:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, somit war die Gruppenzuteilung den Prüfarzten und den Studienteilnehmern nicht bekannt. Das Full Analysis Set wurde als primäre Zielpopulation gewählt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der

Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige Aspekte sind nicht bekannt.

Für die Analyse des Hämoglobinspiegels ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war sowohl den Studienteilnehmern als auch den Prüfärzten bekannt. Die Endpunkte bezüglich der hämatologischen Manifestationen wurden jedoch von einem lokalen Labor durchgeführt und dokumentiert. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ist unwahrscheinlich.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es ist kein sonstiger Aspekt bekannt, der das Verzerrungspotential erhöht haben könnte.

Für die Analyse des Hämoglobinspiegels ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse der absoluten Änderung des Hämoglobinspiegels (g/dL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie (t) Population | Basiswert (A) | Wert nach RCT- Behandlungsphase (B) | Änderung absolut (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|---------------------|--|------------------------------|---|
| Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls $p < 0,05$: Hedges' g |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS^a | | | | |
| Eliglustat (N=20) | 20 12,05 (1,82) | 20 12,78 (1,56) | 0,73 (1,09) 0,69 (0,23) | 1,22 (0,32) [0,57; 1,88] 0,0006 H'g = 1,14 [0,50; 1,79] |
| Placebo (N=20) | 20 12,75 (1,63) | 20 12,17 (2,01) | -0,06 (0,89) -0,54 (0,23) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^{bc} | | | | |
| Eliglustat (N= 106) | 106 13,61 (1,27) | 105 13,40 (1,27) | -0,21 (0,73) -0,22 (0,08) | -0,33 (0,13) [-0,59; -0,07] 0,0016 ^e H'g = -0,41 [-0,73; -0,09] |
| Imiglucerase (N= 53) | 53 13,88 (1,30) | 53 13,95 (1,42) | 0,08 (0,92) 0,11 (0,11) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^c | | | | |
| Eliglustat (N= 99) | 98 13,59 (1,25) | 98 13,38 (1,28) | -0,21 (0,71) -0,22 (0,07) | -0,28 (0,12) [-0,52; -0,03] 0,0253 H'g = -0,39 [-0,73; -0,05] |
| Imiglucerase (N= 47) | 47 13,80 (1,22) | 47 13,84 (1,29) | 0,04 (0,66) 0,05 (0,10) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^d | | | | |
| Eliglustat (N= 34) | 34 13,60 (1,24) | 34 13,45 (1,25) | -0,14 (0,77) -0,18 (0,15) | -0,28 (0,19) [-0,66; 0,09] 0,0399 ^e H'g = -0,31 [-0,73; 0,10] |
| Imiglucerase (N= 53) | 53 13,87 (1,31) | 53 13,95 (1,42) | 0,08 (0,92) 0,10 (0,12) | |
| <p>RCT: Randomized Controlled Trial; FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (bis in die); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; KI: Konfidenzintervall; t: Studiendauer</p> <p>Anmerkung: Die Auswertungen basieren auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ENCORE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, die Basiswerte des analysierten Endpunkts und die ERT-Dosis zu Beginn der Studie (Stratifizierungsfaktor) ein. - ENGAGE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, den Basiswert des Milzvolumens (Stratifizierungsfaktor) sowie als kontinuierliche Variable den Basiswert des Endpunkts ein. <p>^aFür ein Patient der Eliglustat-Gruppe, der vor Woche 39 aus der Studie ausschied, wurde die Methode des LOCF (Last observation carried forward) angewandt, um die Anforderungen der FAS zu erfüllen.</p> <p>^bDie FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Prüfmedikation erhalten haben und wird als ITT-Population interpretiert. Bei Patienten mit fehlendem Wert an Woche 52 wurde die Methode des LOCF angewandt.</p> <p>^cDer Patient, der im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen.</p> <p>^dSubpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden</p> <p>^eZur Bestimmung des p-Wertes wurde eine ANCOVA mit den Rangzahlen der Messwerte durchgeführt, da den Residuen keine Normalverteilung zugrunde lag (getestet mittels Shapiro-Wilk Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05)</p> | | | | |

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Hämoglobinspiegel (Behandlungsziel erreicht) aus RCT ENGAGE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie ENGAGE Population | FAS ^a | |
|---|---------------------------|-------------------|
| | Eliglustat (N=20) | Placebo (N=20) |
| Patienten mit erreichtem Behandlungsziel nach 39 Wochen | | |
| Hämoglobin ≥ 11.0 g/dL für Frauen und ≥ 12.0 g/dL für Männer | | |
| Patienten, n (%) | 18 (90) | 14 (70) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 1,29 [0,93; 1,77] 0,1260 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 3,86 [0,67; 22,11] 0,1297 | |
| RD, % [95 % KI] p-Wert | 0,2 [-0,04; 0,44] 0,114 | |
| N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, die das Behandlungsziel erreichten (bei Patienten mit fehlenden Werten wurde die last observation carried forward (LOCF)-Methode angewendet); KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko (von Risk Ratio); OR: Odds Ratio; RD: Absolute Risikoreduktion (von Risk Difference) | | |

Eliglustat-behandelte Studienteilnehmer der Studie ENGAGE wiesen bereits zu Beginn der Studie im Mittel einen Hämoglobinspiegel von 12,05 g/dL auf, was in etwa der unteren Grenze des Referenzwertes entspricht. Nach einer 39-wöchigen Behandlungsphase konnte der Wert auf 12,78 g/dL erhöht werden, was im Mittel eine absolute Änderung von 0,73 g/dL ergibt. Placebo-behandelte Patienten zeigten nach 39-wöchiger Behandlung einen leicht reduzierten Hämoglobinspiegel (12,17 g/dL) im Vergleich zum Basiswert (12,75 g/dL). Im Behandlungsvergleich zeigten Eliglustat-behandelte Studienteilnehmer einen signifikant höheren Anstieg und damit eine Verbesserung des Hämoglobinspiegels von 1,22 g/dL (95 % KI [0,57; 1,88]; p-Wert = 0,0006) im Vergleich zu Placebo.

Weiterhin wurde im Rahmen der Studie ENGAGE der Anteil der Patienten bestimmt, die innerhalb der primären Behandlungsphase das evidenz- und konsensbasierte Behandlungsziel – ein Hämoglobinspiegel von $\geq 11,0$ g/dL für Frauen und $\geq 12,0$ g/dL für Männer – erreichten [8]. 18 von 20 der Eliglustat-behandelten Patienten und 14 von 20 der Placebo-behandelten Patienten erreichten das primäre Behandlungsziel nach 39 Wochen. Die absolute Erhöhung der Chance um 20 Prozentpunkte unter Eliglustat war nicht signifikant. Anzumerken ist, dass 14 Patienten je Behandlungsgruppe bereits bei Studienbeginn einen für Morbus Gaucher Patienten normalen Hämoglobinspiegel (≥ 11 g/dL (bei Frauen) bzw. ≥ 12 g/dL (bei Männern)) aufwiesen, wodurch der Nachweis der Therapiezielerreichung erschwert wird. Aus diesem Grund wurde eine zusätzliche Analyse post-hoc durchgeführt, welche die Patienten in unterschiedliche Kategorien auf Basis der klinischen Relevanzgrenze nach Pastores et al. klassifiziert (vgl. Tabelle 4-27) [8]. Kategorie I zeigt die Patienten, die sich von einem für GD1-Patienten normalen Hämoglobinspiegel (Frauen ≥ 11 g/dL; Männer ≥ 12 g/dL) verschlechtern (Frauen < 11 g/dL; Männer < 12 g/dL). Kategorie II zeigt Patienten, die keinen Wechsel über die Grenze von 11 g/dL (Frauen) bzw. 12 g/dL (Männer) verzeichnen und Kategorie III umfasst Patienten, die von einem Hämoglobinspiegel unterhalb des

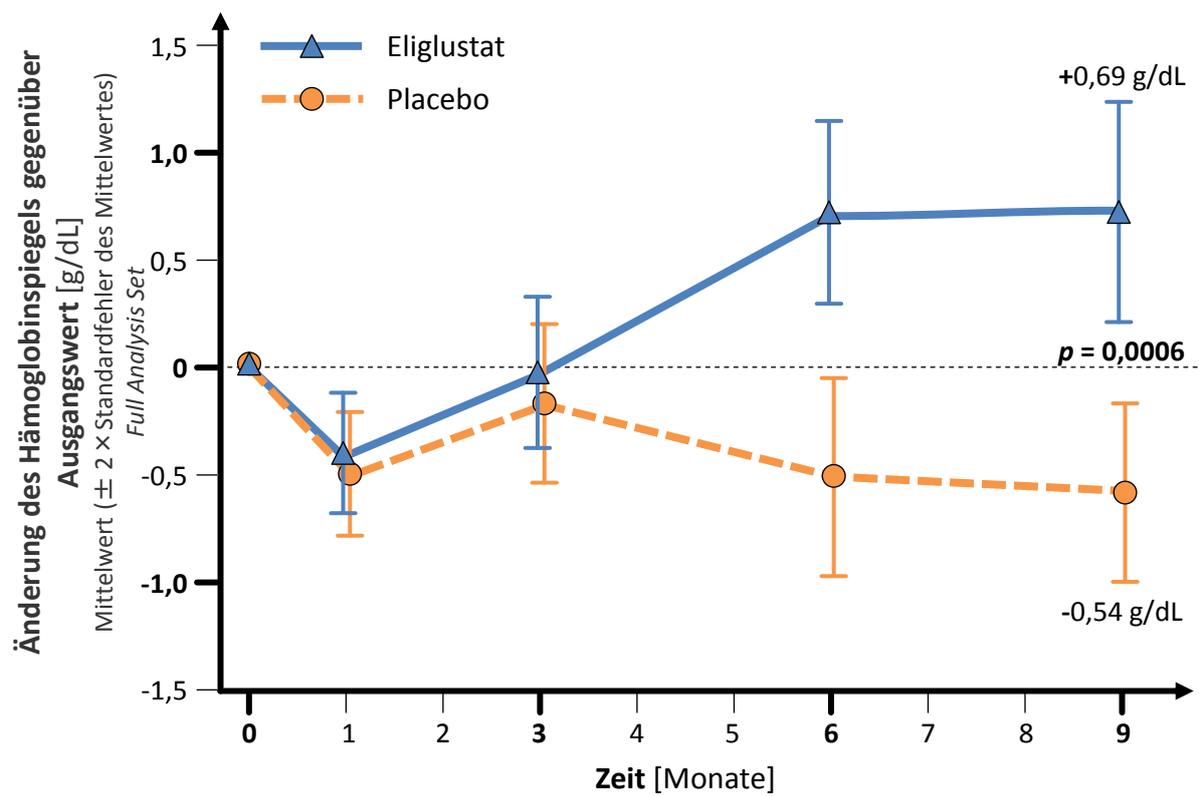
Normalwertes (Frauen < 11 g/dL; Männer < 12 g/dL) nach der Behandlungsdauer von 39 Wochen das Behandlungsziel erreichen.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Hämoglobinspiegel (klassifiziert nach Pastores) aus RCT ENGAGE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Hämoglobin zur Baseline | Frauen ≥ 11 g/dL Männer ≥ 12 g/dL | Kein Wechsel über die Grenze von | Frauen < 11 g/dL Männer < 12 g/dL |
|--|--|---|--------------------------------------|
| Hämoglobin zu Woche 39 | Frauen < 11 g/dL Männer < 12 g/dL | 11 g/dL (Frauen) bzw. 12 g/dL (Männer) | Frauen ≥ 11 g/dL Männer ≥ 12 g/dL |
| Kategorie | I | II | III |
| Eliglustat n (%) | 0 (0) | 16 (80) | 4 (20) |
| Placebo n (%) | 3 (15) | 17 (85) | 0 (0) |
| Wilcoxon-Mann-Whitney Test | p = 0,0169 (kombinatorisch exakt, zweiseitig) | | |
| Peto-Odds Ratio | Kategorie I / (II+III): Peto-OR = 0,12 , 95%-KI: [0,012; 1,24], p = 0,0754 Kategorie (I+II) / III: Peto-OR = 0,11 , 95%-KI: [0,015; 0,88], p = 0,0374 | | |
| n: Patienten, die entsprechendes Kriterium erreichten; KI: Konfidenzintervall; Peto-OR: Peto-Odds Ratio bestimmt nach Yusuf S, Peto R (1985) [53] | | | |
| Anmerkung: 14 Patienten je Behandlungsgruppe wiesen sowohl zur Baseline als auch zu Woche 39 einen Hämoglobinspiegel ≥ 11g/dL (bei Frauen) bzw. ≥ 12 g/dL (bei Männern) auf. | | | |

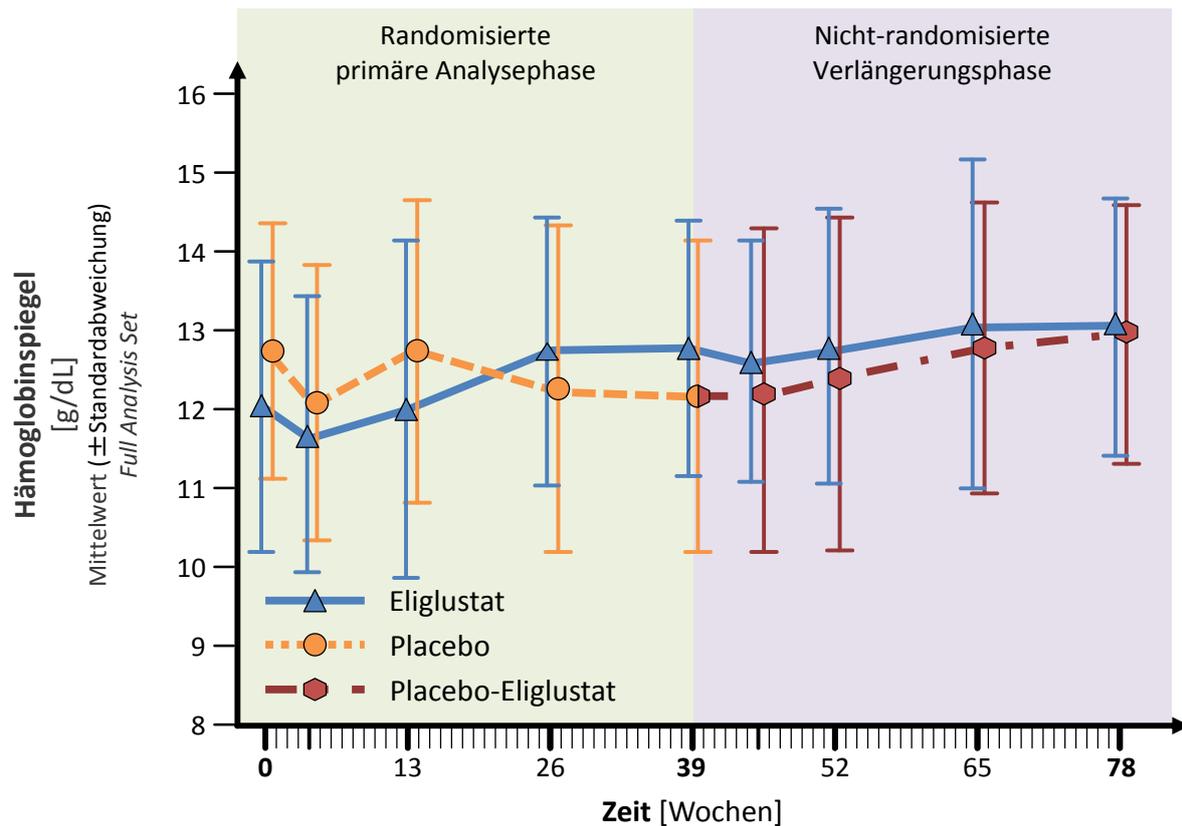
Bei Betrachtung dieser Analyse (Tabelle 4-27) ist festzustellen, dass vier Patienten der Eliglustat-Gruppe das primäre Behandlungsziel erreichten. Kein Patient der Placebo-Gruppe erreichte dagegen das primäre Behandlungsziel. Im Vergleich zu Placebo wurde ein Peto-OR von 0,11 (95 % KI [0,015; 0,88]; p-Wert = 0,0374) erzielt (Kategorie (I+II) / III). Bei Patienten mit Placebo-Behandlung verschlechterten sich sogar drei Patienten von einem für GD1-Patienten normalen Hämoglobinspiegel zu einem leicht anämischen Wert, wobei kein Eliglustat-behandelter Studienteilnehmer eine Verschlechterung aufzeigte (Kategorie I). Dieser Effekt war statistisch nicht signifikant.

Der bedeutende Effekt von Eliglustat auf die Erhöhung des Hämoglobinspiegels und ein fortlaufender Anstieg kann zusammenfassend aus Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12 abgeleitet werden. Hier sind die Ergebnisse bezüglich des Hämoglobinspiegels im zeitlichen Verlauf für die primäre Behandlungsphase und für die nicht randomisierte Langzeitphase der Studie ENGAGE dargestellt.



Quelle: modifiziert nach Mistry et al. (2015) [43]

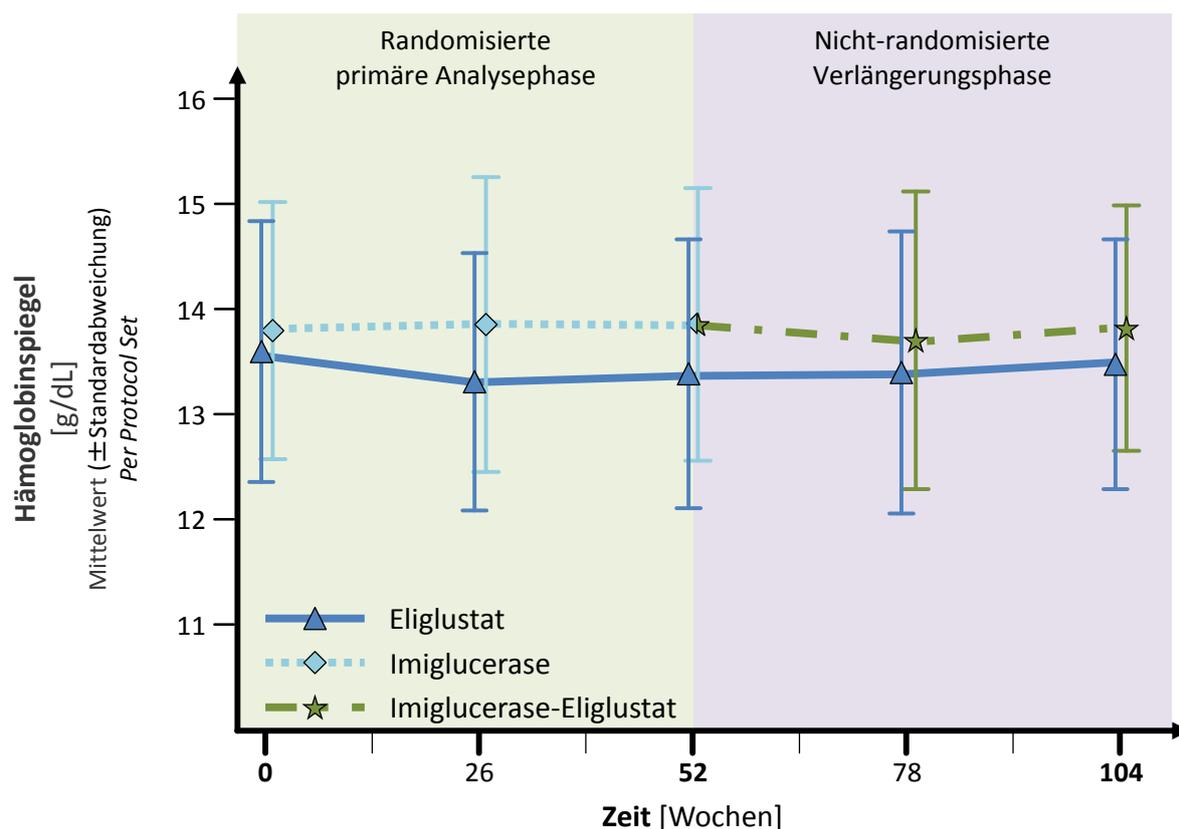
Abbildung 4-11: Mittlere Änderung des Hämoglobinspiegels (ENGAGE)



Quelle: modifiziert nach Jouvin et al. (2014) [54]

Abbildung 4-12: Mittlerer Hämoglobinspiegel im Zeitverlauf bis Woche 78 (ENGAGE)

Patienten der Studie ENCORE zeigten zu Beginn der Studie im Mittel einen Hämoglobinspiegel im Normalbereich, welcher sich bei Eliglustat-behandelten Patienten um 0,2 g/dL im Vergleich zum Basiswert verschlechterte. Bei Betrachtung des Behandlungsvergleiches führt die Behandlung mit Imiglucerase zu einer Verbesserung von 0,28 g/dL für die PPS-Population und die Subgruppe SP 100 mg BID (95 % KI [-0,66; 0,09] p-Wert = 0,0399) bzw. 0,33 g/dL für die FAS-Population (95 % KI [-0,59; -0,07]; p-Wert = 0,0016) im Vergleich zu Eliglustat. Dieser Effekt war bei allen betrachteten Auswertungen signifikant. Aus Abbildung 4-13 ist abzuleiten, dass der Hämoglobinspiegel über die Zeit von 24 Monaten unter einer Therapie mit Eliglustat stabil gehalten wird.



Quelle: modifiziert nach Jouvin et al. (2014) [55]

Abbildung 4-13: Mittlerer Hämoglobinspiegel im Zeitverlauf bis Woche 104 (ENCORE)

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

Es wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

4.3.1.3.1.4 Thrombozytenzahl – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung der Bestimmung der Thrombozytenzahl

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| ENGAGE | Die Blutentnahme zur Messung der Thrombozytenzahl wurde in der Screening-Phase, in Woche vier und 13 und alle drei Monate danach bis zum Studienende durchgeführt. Beim Screening und in Woche 39 erfolgte die Blutentnahme zweimal im Abstand von mindestens 24 Stunden. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde der Mittelwert der beiden Bestimmungen verwendet. Falls eine Blutprobe der Doppelbestimmung fehlte, wurde für die Auswertung nur die einfache Messung verwendet. Die Analysen wurden von einem lokalen Labor durchgeführt und dokumentiert. |
| ENCORE | Die Blutentnahme zur Messung der Thrombozytenzahl wurde in der Screening-Phase, in Woche 52 und alle 12 Monate danach bis zum Studienende durchgeführt. Alle Blutentnahmen erfolgten zweimal im Abstand von mindestens 24 Stunden. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde der Mittelwert der beiden Bestimmungen verwendet. Falls eine Blutprobe der Doppelbestimmung fehlte, wurde für die Auswertung nur die einfache Messung verwendet. Falls sich die Werte verschlechterten, wurde an weiteren Zeitpunkten Blutproben entnommen. Die Analysen wurden von einem lokalen Labor durchgeführt und dokumentiert. |

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der Thrombozytenzahl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENGAGE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ENCORE | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENGAGE:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, somit war die Gruppenzuteilung den Prüfarzten und den Studienteilnehmern nicht bekannt. Das Full Analysis Set wurde als primäre Zielpopulation gewählt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben und wird als eine

adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt.

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Als sonstiger Aspekt kann eine Protokollanpassung bezüglich der Einschlusskriterien genannt werden. Die Thrombozytenzahl während der Screeningphase wurde von mindestens $100 \cdot 10^9/L$ auf mindestens $130 \cdot 10^9/L$ erhöht. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann hieraus jedoch nicht abgeleitet werden.

Für die Analyse der Thrombozytenzahl ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war zwar sowohl Studienteilnehmer als auch Prüfarzt bekannt, die Endpunkte bezüglich der hämatologischen Manifestationen wurden jedoch von einem lokalen Labor durchgeführt und dokumentiert. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ist eher unwahrscheinlich.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es ist kein sonstiger Aspekt bekannt, der das Verzerrungspotential erhöht haben könnte.

Für die Analyse der Thrombozytenzahl ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse der prozentualen Änderung der Thrombozytenzahl ($10^9/L$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie (t) Population | Basiswert (A) | Wert nach RCT- Behandlungsphase (B) | %-Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|---|-----------------------|--|-------------------------------|--|
| Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls $p < 0,05$: Hedges' g |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS^a | | | | |
| Eliglustat (N=20) | 20 75,05 (14,10) | 20 98,95 (28,37) | 31,71 (31,80) 32,00 (5,95) | 41,06 (8,44) [23,95; 58,17] <0,0001 H'g = 1,48 [0,79; 2,17] |
| Placebo (N=20) | 20 78,48 (22,61) | 20 71,50 (25,16) | -8,77 (19,19) -9,06 (5,95) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^{bc} | | | | |
| Eliglustat (N= 106) | 106 203,30 (79,33) | 105 214,49 (83,29) | 4,04 (18,83) 4,17 (1,69) | 2,69 (2,92) [-3,09; 8,46] 0,2081 ^e |
| Imiglucerase (N= 53) | 53 187,51 (56,78) | 53 191,95 (61,90) | 1,76 (13,49) 1,49 (2,38) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^c | | | | |
| Eliglustat (N= 99) | 98 206,75 (80,74) | 98 216,28 (83,96) | 3,79 (18,85) 3,93 (1,71) | 1,30 (3,01) [-4,65; 7,24] 0,3825 ^e |
| Imiglucerase (N= 47) | 47 192,30 (57,34) | 47 198,34 (61,16) | 2,93 (11,89) 2,63 (2,47) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^d | | | | |
| Eliglustat (N= 34) | 34 223,71 (95,57) | 34 229,79 (94,87) | 2,88 (16,21) 2,85 (2,52) | 1,06 (3,28) [-5,45; 7,58] 0,6802 |
| Imiglucerase (N= 53) | 53 187,51 (56,78) | 53 191,95 (61,90) | 1,76 (13,49) 1,78 (2,00) | |
| RCT: Randomized Controlled Trial; FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (von bis in die); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; KI: Konfidenzintervall; t: Studiendauer | | | | |
| Anmerkung: Die Auswertungen basieren auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA): | | | | |
| - ENCORE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, die Basiswerte des analysierten Endpunkts und die ERT-Dosis zu Beginn der Studie (Stratifizierungsfaktor) ein. | | | | |
| - ENGAGE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, den Basiswert des Milzvolumens (Stratifizierungsfaktor) sowie als kontinuierliche Variable den Basiswert des Endpunkts ein. | | | | |
| ^a Für ein Patient der Eliglustat-Gruppe, der vor Woche 39 aus der Studie ausschied, wurde die Methode des LOCF (Last observation carried forward) angewandt, um die Anforderungen der FAS zu erfüllen. | | | | |
| ^b Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Prüfmedikation erhalten haben und wird als ITT-Population interpretiert. Bei Patienten mit fehlendem Wert an Woche 52 wurde die Methode des LOCF angewandt. | | | | |
| ^c Der Patient, der im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen. | | | | |
| ^d Subpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden | | | | |
| ^e Zur Bestimmung des p-Wertes wurde eine ANCOVA mit den Rangzahlen der Messwerte durchgeführt, da den Residuen keine Normalverteilung zugrunde lag (getestet mittels Shapiro-Wilk Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05) | | | | |

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Thrombozytenzahl (Behandlungsziel erreicht) aus RCT ENGAGE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

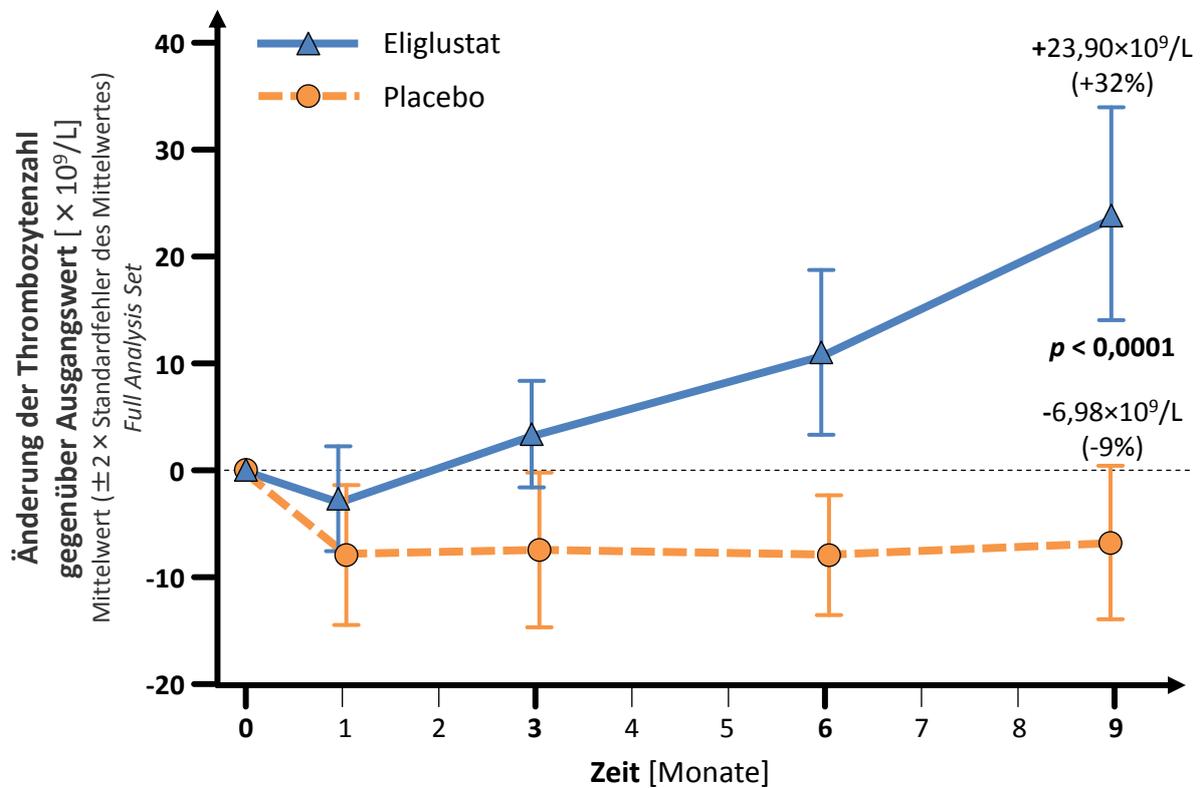
| Studie ENGAGE Population | FAS ^a | |
|--|---------------------------|-------------------|
| | Eliglustat (N=20) | Placebo (N=20) |
| Patienten mit erreichtem Behandlungsziel nach 39 Wochen | | |
| ≥ 50% Anstieg der Thrombozytenzahl | | |
| Patienten, n (%) | 5 (25) | 0 |
| RR _{Plac/Elig} [95 % KI] p-Wert | 0 [0;0,74] 0,0167 | |
| Peto-OR _{Elig/Plac} [95 % KI] p-Wert | 9,29 [1,46; 59,09] 0,0183 | |
| Peto-OR _{Plac/Elig} [95 % KI] p-Wert | 0,11 [0,02; 0,69] 0,0183 | |
| RD, % [95 % KI] p-Wert | 0,25 [0,05; 0,49] 0,0167 | |
| N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, die das Behandlungsziel erreichten (bei Patienten mit fehlenden Werten wurde die last observation carried forward (LOCF)-Methode angewendet); KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko, kombinatorisch exakt bestimmt nach Chan ISF, Zhang Z (1999) [52]; Peto-OR: Peto-Odds Ratio bestimmt nach Yusuf S, Peto R (1985) [53]; RD: Absolute Risikoreduktion, kombinatorisch exakt bestimmt nach Chan ISF, Zhang Z (1999) [52] | | |

Eliglustat-behandelte Patienten der Studie ENGAGE wiesen zu Beginn der Studie im Mittel eine Thrombozytenzahl von $75,05 \cdot 10^9/L$ auf, was einer Thrombozytopenie entspricht (Normalwert $150-350 \cdot 10^9/L$). Nach einer 39-wöchigen Behandlungsphase konnte der Wert auf $98,95 \cdot 10^9/L$ erhöht werden, was im Mittel eine prozentuale Änderung von 31,71 % ergibt. Placebo-behandelte Patienten zeigten nach 39-wöchiger Behandlung eine leicht reduzierte Thrombozytenzahl ($71,50 \cdot 10^9/L$) im Vergleich zum Basiswert ($78,48 \cdot 10^9/L$), was einer prozentualen Reduktion von 8,77 % entspricht. Im Behandlungsvergleich zeigten Eliglustat-behandelte Studienteilnehmer einen signifikanten Anstieg und damit Verbesserung der Thrombozytenzahl um 41,06 % (95 % KI [23,95; 58,17]; p-Wert <0,0001) im Vergleich zu Placebo.

Weiterhin wurde im Rahmen der Studie ENGAGE der Anteil der Patienten bestimmt, die innerhalb der primären Behandlungsphase das evidenz- und konsensbasierte Behandlungsziel – ein ≥ 50 % Anstieg der Thrombozytenzahl – erreichten [8]. Fünf der Eliglustat-behandelten Patienten und keiner der Placebo-behandelten Patienten erreichten das primäre Behandlungsziel nach 39 Wochen. Im Vergleich zu Placebo wurde unter Eliglustat eine statistisch signifikante Erhöhung der Chance für einen ≥ 50 % Anstieg der Thrombozytenzahl um 25 Prozentpunkte (95 % KI [5; 49]; p-Wert = 0,0167) und ein Peto-OR von 9,29 (95%-KI [1,46; 59,09]; p-Wert = 0,0183) erzielt.

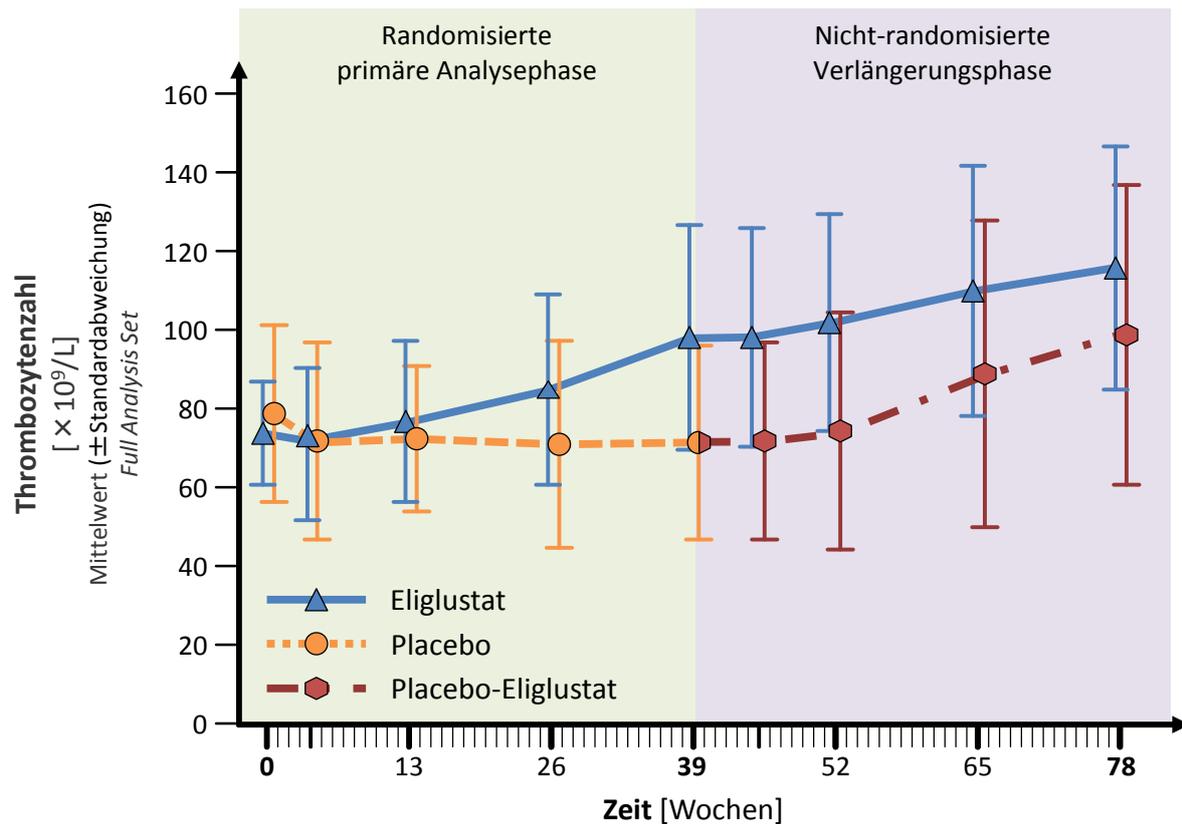
Der bedeutende Effekt von Eliglustat auf die Erhöhung der Thrombozytenzahl und damit der Verhinderung einer massiven Thrombozytopenie kann aus Abbildung 4-14 bzw. Abbildung 4-15 abgeleitet werden. Hier sind die Ergebnisse bezüglich der Thrombozytenzahl im

zeitlichen Verlauf für die primäre Behandlungsphase und für die nicht randomisierte Langzeitphase der Studie ENGAGE dargestellt.



Quelle: modifiziert nach Mistry et al. (2015) [43]

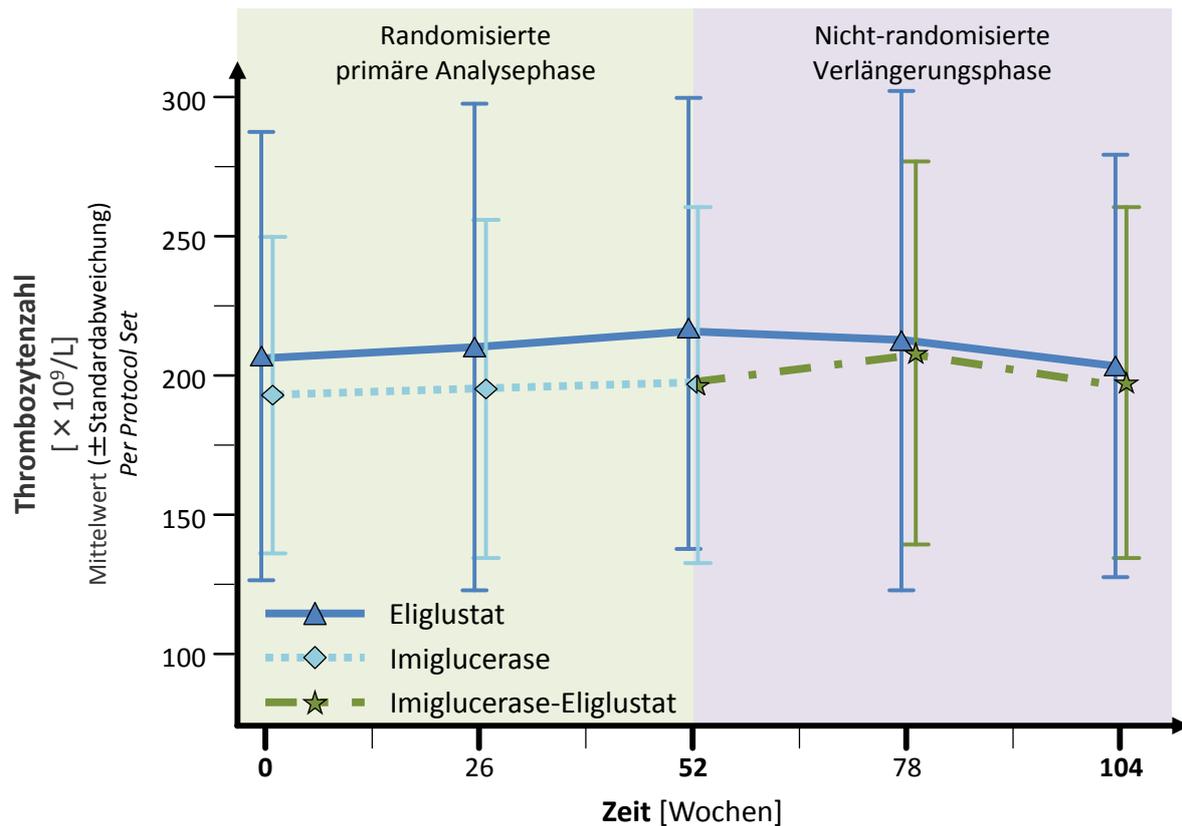
Abbildung 4-14: Mittlere Änderung der Thrombozytenzahl (ENGAGE)



Quelle: modifiziert nach Jouvin et al. (2014) [54]

Abbildung 4-15: Mittlere Thrombozytenzahl im Zeitverlauf bis Woche 78 (ENGAGE)

Patienten der Studie ENCORE zeigten zu Beginn der Studie im Mittel eine Thrombozytenzahl im Normalbereich, welche sich unabhängig von der Behandlung leicht verbesserte. Bei Betrachtung der Behandlungsdifferenz konnte kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Die Ergebnisse bezüglich der Subgruppe, die gemäß Fachinformation zweimal pro Tag mit 100 mg Eliglustat behandelt wurde, unterscheiden sich nicht wesentlich von den Ergebnissen bezüglich der Gesamtpopulation.



Quelle: modifiziert nach Jouvin et al. (2014) [55]

Abbildung 4-16: Mittlere Thrombozytenzahl im Zeitverlauf bis Woche 104 (ENCORE)

Zusammenfassend zeigt Abbildung 4-16 eindrücklich, dass die Thrombozytenzahl über die Zeit von 24 Monaten unter einer Therapie mit Eliglustat stabil bleibt.

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

Es wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

4.3.1.3.1.5 Stabilität des Gesundheitszustandes – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung der Stabilität des Gesundheitszustandes

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| ENCORE | <p>Der Wirksamkeitsendpunkt „Stabilität des Gesundheitszustandes“ entspricht dem Prozentsatz (%) an Patienten, die 52 Wochen lang (entsprechend dem primären Analysezeitraum) stabil bleiben. Es handelt sich dabei um den primären Endpunkt der Studie ENCORE. Das primäre Studienziel war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase in diesem Endpunkt hinsichtlich des a priori festgelegten Nichtunterlegenheitsbereichs von 25 Prozentpunkten im PPS-Kollektiv. Für ein klinisch signifikantes Ansprechen auf eine Behandlung mit Eliglustat oder Imiglucerase müssen die hämatologischen Werte des Patienten (Hämoglobinspiegel und Thrombozytenzahl) und die Größe der Organe (ggf. die Größe der Milz, und die der Leber, angegeben als Vielfaches des Normalwerts [MN]) stabil bleiben. Ein verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (IAB) prüfte, ob ein Nichterreichen des primären Endpunkts einer Verschlechterung des Morbus Gaucher Typ 1 geschuldet ist und bestätigt dies gegebenenfalls.</p> <p>Die Erfolgskriterien für eine primäre Wirksamkeit sind stabile hämatologische Werte und Organgrößen, die nachstehend definiert sind:</p> <p><u>Stabile hämatologische Parameter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Hämoglobinspiegel fällt gegenüber der Baseline nicht um mehr als 1,5 g/dL. <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Thrombozytenzahl fällt gegenüber der Baseline nicht um mehr als 25 %. <p><u>Stabile Organgrößen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls zutreffend, nimmt die Größe der Milz (in MN) gegenüber der Baseline nicht um mehr als 25 % zu. <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Größe der Leber (in MN) nimmt gegenüber der Baseline nicht um mehr als 20 % zu. <p>Ein Patient muss die beschriebenen Kriterien im Hinblick auf jeden Parameter erfüllen, damit die Behandlung als erfolgreich eingestuft werden kann. Die Werte für die Milzgröße gelten nicht für Patienten, bei denen eine totale Splenektomie vorlag.</p> <p>Hinweis: Wird eine Vergrößerung der Milz um mehr als 25 % oder der Leber um mehr als 20 % beobachtet, wird die Größe des betroffenen Organs in etwa 4 Wochen erneut gemessen und der Wert der Wiederholungsmessung für die Analysen im Rahmen der Studie verwendet.</p> |

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der Stabilität des Gesundheitszustandes in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENCORE | niedrig | nein | ja | Ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war zwar sowohl den Studienteilnehmern als auch den Prüfarzten bekannt, die vier Parameter des kombinierten Endpunkts wurden jedoch entweder von einem verblindeten Prüfer (MRT-Aufnahmen) oder von einem lokalen Labor (Blutwerte) ausgewertet. Ein verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (IAB) prüfte weiterhin, ob ein Nichterreichen des primären Endpunkts einer Verschlechterung des Morbus Gaucher Typ 1 geschuldet ist und bestätigte dies gegebenenfalls. Eine Verzerrung der Ergebnisse bezüglich der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wurde durch dieses Vorgehen minimiert.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Bei der Auswertung der Ergebnisse werden Patienten, die Woche 52 nicht abschlossen oder die Behandlung wechselten, als Therapieversager gewertet und haben demnach das Behandlungsziel nicht erreicht. Diese Annahme gilt für beide Behandlungsarme, so dass eine dadurch begründete Verzerrung ausgeschlossen werden kann.

Für die Analyse der Stabilität des Gesundheitszustandes ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Stabilität des Gesundheitszustandes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie ENCORE Population | FAS ^a | | PPS ^b | | SP (100 mg BID) ^c | |
|---|-----------------------------|---------------|---------------------------------------|---------------|---|---------------|
| | Eliglustat (N=106) | ERT (N=53) | Eliglustat (N=99) | ERT (N=47) | Eliglustat (N=34) | ERT (N=53) |
| %-Änderung des Gesundheitszustandes (MN) | | | | | | |
| Kombinierter Endpunkt | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 88 (83,0) | 48 (90,6) | 84 (84,8) | 44 (93,6) | 28 (82,4) | 48 (90,6) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 0,92 [0,81; 1,04] 0,2392 | | 0,91 [0,81; 1,01] 0,1801 | | 0,91 [0,76; 1,09] 0,3273 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 0,51 [0,18; 1,46] 0,2392 | | 0,38 [0,10; 1,39] 0,1801 | | 0,49 [0,14; 1,74] 0,3273 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | -0,08 [-0,18; 0,03] 0,2022 | | -0,09 [-0,19; 0,01] 0,1322 | | -0,08 [-0,23; 0,07] 0,2607 | |
| Einzelne Komponenten des kombinierten Endpunkts | | | | | | |
| Erreichen der definierten Kriterien zum Hämoglobinspiegel (keine Reduktion > 1,5 g/dL vs. Basiswert) | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 98 (92,5) | 51 (96,2) | 94 (94,9) | 47 (100) | 31 (91,2) | 51 (96,2) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 0,96 [0,89; 1,04] 0,4979 | | 0,95 [0,91; 0,99] 0,1759 | | 0,95 [0,84; 1,07] 0,3749 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 0,48 [0,10; 2,35] 0,4979 | | 0,22 ^e [0,03; 1,47] 0,1182 | | 0,41 [0,06; 2,56] 0,3749 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | -0,04 [-0,11; 0,03] 0,3555 | | -0,05 [-0,09; -0,01] 0,1169 | | -0,05 [-0,16; 0,06] 0,3234 | |
| Erreichen der definierten Kriterien zur Thrombozytenzahl (keine Reduktion > 25 % vs. Basiswert) | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 96 (90,6) | 52 (98,1) | 92 (92,9) | 47 (100) | 31 (91,2) | 52 (98,1) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 0,92 [0,86; 0,99] 0,1015 | | 0,93 [0,88; 0,98] 0,0967 | | 0,93 [0,83; 1,04] 0,2949 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 0,18 [0,02; 1,48] 0,1015 | | 0,21 ^e [0,04; 1,08] 0,0626 | | 0,20 [0,02; 1,99] 0,2949 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | -0,08 [-0,14; -0,01] 0,0771 | | -0,07 [-0,12; -0,02] 0,0617 | | -0,07 [-0,17; 0,03] 0,1317 | |
| Erreichen der definierten Kriterien zum Milzvolumen in MN (kein Anstieg > 25 % vs. Basiswert)^d | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 72 (93,5) | 44 (97,8) | 68 (95,8) | 39 (100) | 22 (100) | 44 (97,8) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 0,96 [0,89; 1,03] 0,4118 | | 0,96 [0,91; 1,01] 0,5509 | | 1,02 [0,98; 1,07] 1,0000 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 0,33 [0,04; 2,89] 0,4118 | | 0,21 ^e [0,02; 2,25] 0,1951 | | 4,43 ^e [0,07; 287,85] 0,4844 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | -0,04 [-0,11; 0,03] 0,2925 | | -0,04 [-0,09; 0,00] 0,1931 | | 0,02 [-0,02; 0,07] 0,4811 | |
| Erreichen der definierten Kriterien zum Lebervolumen in MN (kein Anstieg > 20 % vs. Basiswert) | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 100 (94,3) | 49 (92,5) | 95 (96,0) | 44 (93,6) | 33 (97,1) | 49 (92,5) |

| Studie ENCORE Population | FAS ^a | | PPS ^b | | SP (100 mg BID) ^c | |
|--|---------------------------|---------------|---------------------------|---------------|------------------------------|---------------|
| | Eliglustat (N=106) | ERT (N=53) | Eliglustat (N=99) | ERT (N=47) | Eliglustat (N=34) | ERT (N=53) |
| %-Änderung des Gesundheitszustandes (MN) | | | | | | |
| RR [95 % KI] p-Wert | 1,02 [0,93; 1,12] 0,7322 | | 1,03 [0,94; 1,12] 0,6811 | | 1,05 [0,95; 1,16] 0,6443 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 1,36 [0,37; 5,04] 0,7322 | | 1,62 [0,35; 7,55] 0,6811 | | 2,69 [0,29;25,19] 0,6443 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,02 [-0,06; 0,10] 0,6441 | | 0,02 [-0,06; 0,10] 0,5359 | | 0,05 [-0,04; 0,14] 0,3678 | |

RCT: Randomized Controlled Trial; N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, die das Behandlungsziel erreichten; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko (von Risk Ratio); OR: Odds Ratio; RD: Absolute Risikoreduktion (von Risk Difference) ; MN: Vielfaches des Normalwerts; SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (von bis in die); mg: Milligramm; dL: Deziliter; vs.: versus; ERT: Enzymersatztherapie (Imiglucerase)

^aDie FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Prüfmedikation erhalten haben und wird als ITT-Population interpretiert. Patienten, die Woche 52 nicht abschlossen oder die Behandlung zu Imiglucerase wechselten, werden als Versager gewertet

^bDer Patient, der im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, wird als Versager gewertet.

^cSubpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden

^dDie prozentualen Berechnungen basieren auf den Patienten ohne Splenektomie

^ePeto-OR, bestimmt nach Yusuf S, Peto R (1985) [53]

Das Konfidenzintervall der absoluten Risikoreduktion basiert auf der Normal-Approximation.

Die p-Werte der OR und RR wurden mittels Fisher's Exact Test kalkuliert. Der p-Wert der absoluten Risikoreduktion wurde mittels zweiseitigen Z-Tests berechnet.

Das Ergebnis im Wirksamkeitsendpunkt „Stabilität des Gesundheitszustandes“ entspricht dem Prozentsatz (%) an Patienten, die 52 Wochen lang (entsprechend dem primären Analysezeitraum) stabil blieben. Das primäre Studienziel in ENCORE war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase in diesem Endpunkt hinsichtlich des a priori festgelegten Nichtunterlegenheitsbereichs von 25 Prozentpunkten im PPS-Kollektiv. Für ein klinisch signifikantes Ansprechen auf eine Behandlung mit Eliglustat oder Imiglucerase müssen die hämatologischen Werte des Patienten (Hämoglobinspiegel und Thrombozytenzahl) und die Größe der Organe (ggf. die Größe der Milz, und die der Leber, angegeben als Vielfaches des Normalwerts [MN]) stabil bleiben. Die Kriterien für Stabilität sind in Tabelle 4-32 dargestellt.

Die Ergebnisse bezüglich der Aufrechterhaltung eines stabilen Gesundheitszustandes zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Weiterhin wurde die Wirkung von Eliglustat auf Basis der Studie als nicht-unterlegen gegenüber Imiglucerase gewertet.

Hinsichtlich der vier einzelnen Krankheitsparameter ergaben sich keine klinisch bedeutenden, signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zusammenfassend bedeutet die nachgewiesene Nicht-Unterlegenheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase die Erhaltung des stabilen Gesundheitszustandes und damit die Verhinderung drohender krankheitsbedingter Symptome der chronisch progredienten Erkrankung Morbus Gaucher Typ 1.

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

Es konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, da ausschließlich Ergebnisse der Studie ENCORE vorliegen.

4.3.1.3.1.6 Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden Score) RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung der Knochenmarkinfiltration (BMB)

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| ENGAGE | <p>Die Bestimmung der Knochenmarkinfiltration mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wurde in der Screeningphase und in Woche 39 zusammen mit der Leber- und Milzvolumenmessung durchgeführt. Es wurde eine koronale Ansicht, T1-gewichtete Sequenz und STIR-Sequenz (short tau inversion recovery), des gesamten bilateralen Oberschenkelknochens und eine sagittale Ansicht, T1-gewichtete und T2-gewichtete Sequenz, der Lendenwirbelsäule aufgenommen.</p> <p>Die BMB-Punktzahl (von Bone Marrow Burden Score) wurde von zwei unabhängigen Prüfern bestimmt, die bezüglich der Patienten, der Behandlung und Zeitpunkt der Aufnahmen verblindet waren. Falls sich die Auswertungen der primären Prüfer um einen Wert von mehr als 2 unterschieden, wurde ein dritter Prüfer hinzugezogen. Zur Berechnung der Ergebnisse wurde der Durchschnitt aller Auswertungen berücksichtigt.</p> <p><u>Vorgehen:</u> Es wurden 6 MRT-basierte Aufnahmen der Lendenwirbelsäule (T1-gewichtete, und T2-gewichtete Sequenz, Infiltrationsmuster) sowie des Oberschenkelknochens (T1-gewichtete und T2-gewichtete Sequenz, involvierte Bereiche) ausgewertet und zu einer Punktzahl zusammengefasst (siehe dazu [21, 22]). Die BMB-Punktzahl reicht von 0 bis 16. Dabei entsprechen eine Punktzahl von 0-4 einer leichten Infiltration, eine Punktzahl von 5-8 einer mittelschweren Infiltration und eine Punktzahl von 9-16 einer schweren Infiltration des Knochenmarks.</p> <p>Es wurden nur die Patienten ausgewertet, die keine fehlenden Aufnahmen aufwiesen.</p> |
| ENCORE | <p>Die Bestimmung der Knochenmarkinfiltration mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wurde in der Screeningphase und in Woche 52 zusammen mit der Leber- und Milzvolumenmessung durchgeführt. Es wurde eine koronale Ansicht, T1-gewichtete Sequenz und STIR-Sequenz (short tau inversion recovery), des gesamten bilateralen Oberschenkelknochens und eine sagittale Ansicht, T1-gewichtete und T2-gewichtete Sequenz, der Lendenwirbelsäule aufgenommen.</p> <p>Die BMB-Punktzahl (von Bone Marrow Burden Score) wurde von zwei unabhängigen Prüfern bestimmt, die bezüglich der Patienten, der Behandlung und Zeitpunkt der Aufnahmen verblindet waren. Falls sich die Auswertungen der primären Prüfer um einen Wert von mehr als 2 unterschieden, wurde ein dritter Prüfer hinzugezogen. Zur Berechnung der Ergebnisse wurde der Durchschnitt aller Auswertungen berücksichtigt.</p> <p><u>Vorgehen:</u> Es wurden 6 MRT-basierte Aufnahmen der Lendenwirbelsäule (T1-gewichtete, und T2-gewichtete Sequenz, Infiltrationsmuster) sowie des Oberschenkelknochens (T1-gewichtete und T2-gewichtete Sequenz, involvierte Bereiche) ausgewertet und zu einer Punktzahl zusammengefasst (siehe dazu [21, 22]). Die BMB-Punktzahl reicht von 0 bis 16. Dabei entsprechen eine Punktzahl von 0-4 einer leichten Infiltration, eine Punktzahl von 5-8 einer mittelschweren Infiltration und eine Punktzahl von 9-16 einer schweren Infiltration des Knochenmarks.</p> <p>Es wurden nur die Patienten ausgewertet, die keine fehlenden Aufnahmen aufwiesen.</p> |

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der Knochenmarkinfiltration (BMB) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENGAGE | niedrig | ja | ja | ja | Ja | niedrig |
| ENCORE | niedrig | nein | ja | ja | Ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENGAGE:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, somit war den Prüfern und den Studienteilnehmern die Gruppenzuteilung nicht bekannt. Das Full Analysis Set wurde als primäre Zielpopulation gewählt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt.

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Als sonstiger Aspekt kann eine Protokollanpassung bezüglich der Einschlusskriterien genannt werden, um die Zahl der potentiell geeigneten Patienten zu erhöhen. Es konnten Patienten trotz eines radiologischen Beweises einer Knochenbeteiligung in Abwesenheit klinischer Symptome in die Studie aufgenommen werden. Zuvor führte jede dokumentierte Knochenbeteiligung zum Ausschluss. Aufgrund der Einhaltung der Randomisierung ist jedoch keine Verzerrung der Ergebnisse abzuleiten.

Für die Analyse der Knochenmarkinfiltration (BMB) ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war sowohl den Studienteilnehmern als auch den Prüfern bekannt. Der Endpunkt Knochenmarkinfiltration (BMB) wurde zentral von zwei voneinander unabhängigen, verblindeten Prüfern ausgewertet. Falls sich die Auswertungen der beiden primären Prüfer um einen Wert von mehr als 2 unterschieden, wurde ein dritter Prüfer hinzugezogen. Damit konnte eine Verzerrung bezüglich der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit minimiert werden.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es ist kein sonstiger Aspekt bekannt, der das Verzerrungspotential erhöht haben könnte.

Für die Analyse der Knochenmarkinfiltration (BMB) ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Knochenmarkinfiltration (BMB) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Bestimmung der Knochenmarkinfiltration (BMB) | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Änderung absolut (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|---|----------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p < 0,05: Hedges' g |
| BMB-Punktzahl der Lendenwirbelsäule^d | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 5,9 (1,35) | 20 5,3 (1,54) | -0,6 (0,98) -0,6 (0,20) | -0,6 (0,29) [-1,23; -0,06] 0,0024 ^c H'g = -0,69 [-1,30; -0,07] |
| | Placebo (N=20) | 20 5,3 (1,50) | 20 5,4 (1,71) | 0,1 (0,76) 0,1 (0,20) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 106 3,79 (1,60) | 105 3,72 (1,59) | -0,09 (0,71) -0,08 (0,08) | -0,04 (0,13) [-0,30; 0,22] 0,7982 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 3,63 (1,56) | 52 3,61 (1,47) | -0,03 (0,96) -0,04 (0,11) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 98 3,79 (1,62) | 98 3,67 (1,60) | -0,12 (0,71) -0,12 (0,07) | 0,03 (0,13) [-0,23; 0,29] 0,9361 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 3,65 (1,62) | 46 3,52 (1,47) | -0,13 (0,90) -0,14 (0,11) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 34 3,61 (1,49) | 34 3,49 (1,60) | -0,13 (0,80) -0,13 (0,15) | -0,11 (0,19) [-0,50; 0,27] 0,7442 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 3,63 (1,56) | 52 3,61 (1,47) | -0,03 (1,00) -0,02 (0,12) | |
| BMB-Punktzahl des Oberschenkelknochens^e | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 4,9 (1,48) | 20 4,4 (1,45) | -0,5 (0,62) -0,5 (0,10) | -0,4 (0,15) [-0,73; -0,13] 0,0255 ^c H'g = -0,84 [-1,45; -0,24] |
| | Placebo (N=20) | 20 4,4 (1,56) | 20 4,4 (1,49) | 0,0 (0,27) 0,0 (0,10) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 106 4,43 (1,82) | 102 4,40 (1,89) | -0,05 (0,41) -0,05 (0,04) | 0,03 (0,08) [-0,12; 0,18] 0,7521 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 51 4,43 (1,73) | 49 4,38 (1,72) | -0,09 (0,49) -0,08 (0,06) | |

| Bestimmung der Knochenmarkinfiltration (BMB) | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Änderung absolut (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|----------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p < 0,05: Hedges' g |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 98 4,46 (1,82) | 95 4,42 (1,88) | -0,03 (0,41) -0,03 (0,05) | 0,06 (0,08) [-0,10; 0,21] 0,5334 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 45 4,56 (1,78) | 45 4,47 (1,75) | -0,09 (0,51) -0,09 (0,07) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 34 4,71 (1,72) | 33 4,59 (1,88) | -0,08 (0,33) -0,08 (0,08) | 0,01 (0,10) [-0,19; 0,21] 0,6567 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 51 4,43 (1,73) | 49 4,38 (1,72) | -0,09 (0,49) -0,09 (0,06) | |
| BMB-Punktzahl gesamt | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 10,9 (2,62) | 20 9,8 (2,55) | -1,1 (1,29) -1,1 (0,23) | -1,1 (0,33) [-1,73; -0,39] 0,0021 ^c H'g = -0,95 [-1,57; -0,33] |
| | Placebo (N=20) | 20 9,8 (2,75) | 20 9,8 (2,84) | 0,0 (0,71) 0,02 (0,23) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 106 8,22 (2,66) | 102 8,12 (2,77) | -0,13 (0,87) -0,13 (0,09) | 0,07 (0,16) [-0,25;0,38] 0,8393 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 51 8,12 (2,63) | 49 7,99 (2,49) | -0,19 (1,03) -0,19 (0,13) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 98 8,25 (2,62) | 95 8,10 (2,75) | -0,14 (0,88) -0,14 (0,10) | 0,08 (0,17) [-0,26; 0,41] 0,7675 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 45 8,28 (2,70) | 45 8,06 (2,53) | -0,23 (1,07) -0,22 (0,14) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 34 8,32 (2,52) | 33 8,15 (2,81) | -0,15 (0,93) -0,14 (0,17) | 0,07 (0,22) [-0,38; 0,51] 0,6921 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 51 8,12 (2,63) | 49 7,99 (2,49) | -0,19 (1,03) -0,20 (0,14) | |

| Bestimmung der Knochenmarkinfiltration (BMB) | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Änderung absolut (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|----------------|---------------|------------------------------------|---------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls $p < 0,05$: Hedges' g |
| <p>RCT: Randomized Controlled Trial; FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (bis in die); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; KI: Konfidenzintervall; BMB: Bone Marrow Burden (Knochenmarkinfiltration); t: Studiendauer</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Auswertungen basieren auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ENCORE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, die Basiswerte des analysierten Endpunkts und die ERT-Dosis zu Beginn der Studie (Stratifizierungsfaktor) ein. - ENGAGE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, den Basiswert des Milzvolumens (Stratifizierungsfaktor) sowie als kontinuierliche Variable den Basiswert des Endpunkts ein. <p>Für alle Patienten mit fehlendem Wert wurde die Methode des LOCF (Last observation carried forward) angewandt (FAS und PPS)</p> <p>^aDer Patient, der im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen.</p> <p>^bSubpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100 mg BID laut Fachinformation behandelt wurden</p> <p>^cZur Bestimmung des p-Wertes wurde eine ANCOVA mit den Rangzahlen der Messwerte durchgeführt, da den Residuen keine Normalverteilung zugrunde lag (getestet mittels Shapiro-Wilk Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05)</p> <p>^dDie BMB-Punktzahl der Lendenwirbelsäule hat einen Wertebereich von 0-8.</p> <p>^eDie BMB-Punktzahl des Oberschenkelknochens hat einen Wertebereich von 0-8.</p> | | | | | |

Die Knochenmarkinfiltration wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt. Mit Hilfe dieser Untersuchungen konnte die Bone Marrow Burden (BMB) Punktzahl, welche das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration beschreibt, ermittelt werden. Die BMB-Punktzahl reicht von 0 bis 16. Dabei entsprechen eine Punktzahl von 0 bis 4 einer leichten Infiltration, eine Punktzahl von 5 bis 8 einer mittelschweren Infiltration und eine Punktzahl von 9 bis 16 einer schweren Infiltration des Knochenmarks.

Therapienaive Studienteilnehmer der Studie ENGAGE wiesen zu Beginn der Studie im Mittel eine schwere Knochenmarkinfiltration – gemessen an der BMB-Gesamtpunktzahl – auf (10,9 Punkte). Nach 39 Wochen konnte eine Reduktion auf 9,8 Punkte nachgewiesen werden. Placebo-behandelte Patienten zeigten eine stabile Infiltration von 9,8 Punkten im Zeitraum der primären Behandlungsphase. Nach 39 Wochen konnte die BMB-Punktzahl bei Eliglustat-behandelten Patienten im Mittel um 1,1 Punkte im Vergleich zu Placebo gesenkt werden (95 % KI [-1,73; -0,39]; p-Wert = 0,0021). Diese Behandlungsdifferenz ist statistisch signifikant. Das signifikante Ergebnis der Behandlungsdifferenz zeigt sich ebenfalls bei der separaten Auswertung der BMB-Punktzahl des Oberschenkelknochens und der Wirbelsäule.

Vorbehandelte Patienten in der Studie ENCORE wiesen zu Beginn der Studie im Durchschnitt eine mittelschwere Knochenmarkinfiltration auf. Nach 52 Wochen konnte kein signifikanter Unterschied – unabhängig von der Auswertung des FAS, PPS oder SP 100 mg BID – zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Dies bedeutet implizit, dass durch die Therapie mit Eliglustat das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration stabilisiert werden

konnte. Eine Aufrechterhaltung dieser Stabilität im Vergleich zur Therapie mit Imiglucerase stellt einen großen Behandlungserfolg dar.

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

Es wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

4.3.1.3.1.7 Knochendichte – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung der Knochendichte

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| ENGAGE | Die Bestimmung der Knochendichte mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) wurde in der Screeningphase und in Woche 39 durchgeführt. Es wurde die gesamte Lendenwirbelsäule und die Oberschenkelknochen untersucht, um die Knochendichte sowie T- und Z-Werte zu bestimmen. Es wurde der Oberschenkelknochen für die Analyse verwendet, der am stärksten betroffen war. Zur Sicherstellung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde das Scan-Gerät, die Scan-Einstellungen (z.B. die Scan-Geschwindigkeit) sowie der gescannte Bereich des Körpers pro Patient während der Studie nicht geändert. Die Ergebnisse der Messungen wurden an einen zentralen, verblindeten Prüfer zur Analyse der Knochendichte geschickt. |
| ENCORE | Die Bestimmung der Knochendichte mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) wurde in der Screeningphase und in Woche 52 durchgeführt. Es wurde die gesamte Lendenwirbelsäule und die Oberschenkelknochen untersucht, um die Knochendichte sowie T- und Z-Werte zu bestimmen. Es wurde der Oberschenkelknochen für die Analyse verwendet, der am stärksten betroffen war. Zur Sicherstellung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde das Scan-Gerät, die Scan-Einstellungen (z.B. die Scan-Geschwindigkeit) sowie der gescannte Bereich des Körpers pro Patient während der Studie nicht geändert. Die Ergebnisse der Messungen wurden an einen zentralen, verblindeten Prüfer zur Analyse der Knochendichte geschickt. |

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der Knochendichte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENGAGE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ENCORE | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENGAGE:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, somit war die Gruppenzuteilung den Prüfarzten und den Studienteilnehmern nicht bekannt. Das Full Analysis Set wurde als primäre Zielpopulation gewählt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt.

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es sind keine sonstigen Aspekte bekannt.

Für die Analyse der Knochendichte ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war zwar sowohl Prüfarzt als auch Patient bekannt, der Endpunkt Knochendichte wurde jedoch zentral von einem verblindeten Prüfer ausgewertet. Damit konnte eine Verzerrung bezüglich der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit minimiert werden.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation

behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es ist kein sonstiger Aspekt bekannt.

Für die Analyse der Knochendichte ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Knochendichte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Bestimmung der Knochendichte | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|---|----------------------|--------------------|------------------------------------|-----------------------------|--|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert |
| %-Änderung der Knochendichte der Lendenwirbelsäule (g/cm²) | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N=20) | 19 0,99 (0,16) | 19 1,00 (0,16) | 0,45 (3,16) 0,4 (0,78) | 1,2 (1,10) [-0,97; 3,47] 0,2619 |
| | Placebo (N=20) | 20 1,04 (0,15) | 20 1,03 (0,15) | -0,87 (3,47) -0,8 (0,76) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^{ab} | Eliglustat (N= 106) | 102 1,09 (0,17) | 102 1,09 (0,16) | 0,43 (3,21) 0,43 (0,31) | -0,26 (0,54) [-1,31; 0,80] 0,6335 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 51 1,12 (0,16) | 52 1,13 (0,16) | 0,69 (2,84) 0,69 (0,44) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^b | Eliglustat (N= 99) | 94 1,09 (0,16) | 95 1,09 (0,16) | 0,50 (3,28) 0,49 (0,33) | -0,06 (0,58) [-1,21; 1,09] 0,9203 ^d |
| | Imiglucerase (N= 47) | 45 1,11 (0,16) | 46 1,12 (0,17) | 0,55 (2,97) 0,55 (0,48) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^c | Eliglustat (N= 34) | 34 1,08 (0,15) | 34 1,08 (0,16) | 0,09 (3,29) 0,17 (0,53) | -0,46 (0,68) [-1,83; 0,90] 0,4097 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 51 1,12 (0,16) | 52 1,13 (0,16) | 0,69 (2,84) 0,63 (0,43) | |
| Absolute Änderung des T-Wert der Lendenwirbelsäule (zentral ausgewertetes DXA) | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N=20) | 17 -1,07 (0,82) | 17 -1,03 (0,83) | 0,04 (0,21) 0,0 (0,07) | 0,1 (0,09) [-0,05; 0,33] 0,1413 |
| | Placebo (N=20) | 18 -1,12 (1,19) | 18 -1,22 (1,15) | -0,09 (0,33) -0,1 (0,06) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^{ab} | Eliglustat (N= 106) | 89 -0,54 (1,38) | 93 -0,55 (1,27) | 0,03 (0,29) 0,03 (0,03) | 0,00 (0,05) [-0,11;0,10] 0,9459 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 43 -0,34 (1,15) | 47 -0,30 (1,16) | 0,03 (0,28) 0,04 (0,04) | |
| ENCORE (52 Wochen) | Eliglustat (N= 99) | 81 -0,56 (1,31) | 86 -0,52 (1,28) | 0,04 (0,30) 0,04 (0,03) | 0,01 (0,06) [-0,10; 0,13] |

| Bestimmung der Knochendichte | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|---|-------------------------|---------------------|------------------------------------|------------------------------|--|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert |
| PPS ^b | Imiglucerase (N= 47) | 38 -0,33 (1,17) | 41 -0,31 (1,19) | 0,02 (0,29) 0,03 (0,05) | 0,8345 ^d |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^c | Eliglustat (N= 34) | 31 -0,65 (1,18) | 32 -0,63 (1,20) | 0,00 (0,30) 0,00 (0,05) | -0,03 (0,07) [-0,17; 0,11] 0,3941 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 43 -0,34 (1,15) | 47 -0,30 (1,16) | 0,03 (0,28) 0,03 (0,04) | |
| Absolute Änderung des Z-Wert der Lendenwirbelsäule (zentral ausgewertetes DXA) | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS ^a | Eliglustat (N=20) | 19 -1,15 (0,94) | 19 -1,08 (0,92) | 0,07 (0,22) 0,10 (0,06) | 0,2 (0,09) [-0,01; 0,36] 0,0604 |
| | Placebo (N=20) | 20 -1,17 (1,18) | 20 -1,27 (1,15) | -0,10 (0,33) -0,10 (0,06) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS ^{ab} | Eliglustat (N= 106) | 102 -0,31 (1,32) | 102 -0,30 (1,26) | 0,06 (0,30) 0,06 (0,03) | -0,02 (0,05) [-0,12; 0,08] 0,7245 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 51 -0,18 (1,10) | 52 -0,10 (1,10) | 0,07 (0,27) 0,08 (0,04) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS ^b | Eliglustat (N= 99) | 94 -0,35 (1,26) | 95 -0,28 (1,28) | 0,06 (0,31) 0,06 (0,03) | 0,0 (0,05) [-0,11; 0,10] 0,9553 |
| | Imiglucerase (N= 47) | 45 -0,14 (1,11) | 46 -0,07 (1,11) | 0,06 (0,28) 0,06 (0,04) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^c | Eliglustat (N= 34) | 34 -0,34 (1,25) | 34 -0,32 (1,34) | 0,02 (0,32) 0,02 (0,05) | -0,05 (0,07) [-0,18; 0,08] 0,2578 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 51 -0,18 (1,10) | 52 -0,10 (1,10) | 0,07 (0,27) 0,07 (0,04) | |
| %-Änderung der Knochendichte des Oberschenkelknochen (g/cm²) | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS ^a | Eliglustat (N=20) | 19 0,97 (0,15) | 19 0,96 (0,15) | -0,68 (2,37) -0,7 (0,73) | -0,9 (1,01) [-2,92; 1,21] 0,6630 ^d |
| | Placebo (N=20) | 20 0,98 (0,16) | 20 0,98 (0,16) | 0,11 (3,66) 0,1 (0,71) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS ^{ab} | Eliglustat (N= 106) | 101 1,01 (0,16) | 100 1,01 (0,16) | 0,20 (2,06) 0,20 (0,20) | 0,19 (0,35) [-0,50; 0,89] 0,5829 |
| | Imiglucerase (N= 53) | 50 0,99 (0,19) | 50 0,99 (0,19) | 0,02 (1,94) 0,01 (0,29) | |
| ENCORE (52 Wochen) | Eliglustat (N= 99) | 93 1,01 (0,16) | 93 1,01 (0,16) | 0,17 (2,11) 0,18 (0,22) | 0,19 (0,38) [-0,57; 0,94] |

| Bestimmung der Knochendichte | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|---|-------------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert |
| PPS ^b | Imiglucerase (N= 47) | 44 0,98 (0,18) | 44 0,98 (0,18) | 0,03 (1,98) 0,03 (0,31) | 0,6271 |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^c | Eliglustat (N= 34) | 32 0,98 (0,13) | 32 0,98 (0,12) | 0,44 (2,24) 0,47 (0,37) | 0,48 (0,47) [-0,46; 1,42] 0,3144 |
| | Imiglucerase (N= 53) | 50 0,99 (0,19) | 50 0,99 (0,19) | 0,02 (1,94) -0,01 (0,29) | |
| Absolute Änderung des T-Wert des Oberschenkelknochen (zentral ausgewertetes DXA) | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS ^a | Eliglustat (N=20) | 17 -0,27 (0,77) | 17 -0,33 (0,80) | -0,07 (0,15) -0,1 (0,05) | -0,1 (0,07) [-0,25; 0,04] 0,1483 |
| | Placebo (N=20) | 18 -0,45 (1,21) | 18 -0,41 (1,20) | 0,04 (0,25) 0,0 (0,05) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS ^{ab} | Eliglustat (N= 106) | 88 -0,15 (1,09) | 91 -0,14 (1,08) | 0,00 (0,17) 0,00 (0,02) | 0,02 (0,03) [-0,04; 0,08] 0,4991 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 42 -0,41 (1,28) | 45 -0,34 (1,27) | -0,02 (0,14) -0,02 (0,02) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS ^b | Eliglustat (N= 99) | 80 -0,11 (1,08) | 84 -0,10 (1,07) | 0,00 (0,17) 0,00 (0,02) | 0,03 (0,03) [-0,03; 0,09] 0,3519 |
| | Imiglucerase (N= 47) | 37 -0,47 (1,29) | 39 -0,44 (1,25) | -0,03 (0,13) -0,03 (0,03) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^c | Eliglustat (N= 34) | 29 -0,33 (1,00) | 30 -0,30 (0,99) | 0,01 (0,16) 0,01 (0,03) | 0,03 (0,04) [-0,04; 0,10] 0,3933 |
| | Imiglucerase (N= 53) | 42 -0,41 (1,28) | 45 -0,34 (1,27) | -0,02 (0,14) -0,02 (0,02) | |
| Absolute Änderung des Z-Wert des Oberschenkelknochen (zentral ausgewertetes DXA) | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS ^a | Eliglustat (N=20) | 18 -0,12 (0,69) | 18 -0,16 (0,72) | -0,03 (0,16) 0,0 (0,05) | 0,0 (0,07) [-0,18; 0,10] 0,5702 |
| | Placebo (N=20) | 20 -0,41 (1,15) | 20 -0,40 (1,15) | 0,01 (0,24) 0,0 (0,05) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS ^{ab} | Eliglustat (N= 106) | 101 0,07 (1,02) | 100 0,09 (1,03) | 0,04 (0,16) 0,04 (0,02) | 0,02 (0,03) [-0,04; 0,07] 0,5592 |
| | Imiglucerase (N= 53) | 50 -0,14 (1,13) | 50 -0,12 (1,13) | 0,02 (0,16) 0,02 (0,02) | |
| ENCORE (52 Wochen) | Eliglustat (N= 99) | 93 0,09 (1,02) | 93 0,13 (1,03) | 0,03 (0,16) 0,03 (0,02) | 0,02 (0,03) [-0,04; 0,07] |

| Bestimmung der Knochendichte | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|---|-------------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert |
| PPS ^b | Imiglucerase (N= 47) | 44 -0,18 (1,12) | 44 -0,16 (1,12) | 0,02 (0,16) 0,02 (0,02) | 0,5847 |
| | Eliglustat (N= 34) | 32 -0,13 (1,01) | 32 -0,08 (1,02) | 0,05 (0,15) 0,06 (0,03) | 0,04 (0,04) [-0,03; 0,11] |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^c | Imiglucerase (N= 53) | 50 -0,14 (1,13) | 50 -0,12 (1,13) | 0,02 (0,16) 0,02 (0,02) | |

RCT: Randomized Controlled Trial; FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (bis in die); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; KI: Konfidenzintervall; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; t: Studiendauer; g: Gramm; cm²: Quadratzentimeter

Anmerkung: Die Auswertungen basieren auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA):

- ENCORE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, die Basiswerte des analysierten Endpunkts und die ERT-Dosis zu Beginn der Studie (Stratifizierungsfaktor) ein.
- ENGAGE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, den Basiswert des Milzvolumens (Stratifizierungsfaktor) sowie als kontinuierliche Variable den Basiswert des Endpunkts ein.

^aDie FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Prüfmedikation erhalten haben und wird als ITT-Population interpretiert. Bei Patienten mit fehlendem Wert an Woche 39 bzw. 52 wurde die Methode des LOCF angewandt.

^bDer Patient, der im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen.

^cSubpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden.

^dZur Bestimmung des p-Wertes wurde eine ANCOVA mit den Rangzahlen der Messwerte durchgeführt, da den Residuen keine Normalverteilung zugrunde lag (getestet mittels Shapiro-Wilk Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05)

Anmerkung: Die T-Werte vergleichen die Knochendichte eines Patienten mit der eines gesunden, gleichgeschlechtlichen Erwachsenen. Z-Werte setzen die Knochendichte eines Patienten in Bezug zu der Knochendichte einer gesunden Person mit gleichem Alter, Geschlecht, Gewicht und ethnischer Zugehörigkeit.

Die Knochendichte der Patienten wurde mit Hilfe des Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) bestimmt.

Im Rahmen der Studie ENGAGE wiesen die Patienten bezüglich der Wirbelsäule eine leichte und bezüglich der Oberschenkelknochen keine Osteopenie auf. Eine Behandlung mit Eliglustat im Vergleich zu Placebo zeigte eine tendentielle Verbesserung der Knochendichte (prozentuale Änderung sowie absolute Änderung des T- und Z-Wertes) der Wirbelsäule. Bezüglich des am stärksten betroffenen Oberschenkelknochens konnte keine positive Tendenz durch eine Eliglustat-Behandlung abgeleitet werden. Zusammenfassend konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. Dabei ist anzumerken, dass gemäß Einschlusskriterien der Studie ENGAGE Patienten mit einer symptomatischen Knochenmanifestation ausgeschlossen waren. Weiterhin ist entsprechend Abschnitt 4.2.5.2 eine klinisch relevante Verbesserung der Knochendichte erst nach drei bis fünf Jahren zu erwarten. Zusammenfassend ist auf Basis der Studie ENGAGE keine quantifizierbare Aussage bezüglich der Wirkung von Eliglustat auf die Knochendichte zu treffen.

Die Patienten der Studie ENCORE wiesen bereits einen stabilisierten Gesundheitszustand auf und damit T- und Z-Werte im Normbereich, so dass auch hier eine Veränderung der Knochendichte nicht zu erwarten ist. Eine Aufrechterhaltung dieser Stabilität in Bezug auf die Knochendichte im Vergleich zur Therapie mit Imiglucerase stellt einen großen Behandlungserfolg dar.

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

Es wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

4.3.1.3.1.8 GD1-spezifische Analysen (Mobilität, Knochenschmerzen, Knochenkrisen) – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung der GD1 spezifischen Analysen

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| ENGAGE | <p>Die GD1-spezifischen Analysen (Mobilität, Knochenschmerzen, Knochenkrisen) wurden in der Screeningphase, in Woche 26 und in Woche 39 erhoben. Es handelt sich dabei im speziellen um</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mobilität: Der am Zeitpunkt der Messung überwiegende Mobilitätsstatus des Patienten wurde dokumentiert. Dabei waren für diese Frage folgende Antwortmöglichkeiten vorgegeben: uneingeschränkte Mobilität, eingeschränkt beim Gehen, Gehhilfe wird benötigt, Rollstuhl wird benötigt, Bettlägerig • Knochenschmerzen: Die Schwere der Knochenschmerzen wurde durch die Antwort der Patienten auf folgende Frage bestimmt: Wie würden Sie Ihre Knochenschmerzen in den vergangenen 4 Wochen beschreiben? Folgende Antworten waren möglich: keine Schmerzen, sehr leichte Schmerzen, leichte Schmerzen, mittelstarke Schmerzen, starke Schmerzen, sehr starke Schmerzen • Knochenkrisen: Die Anzahl der Knochenkrisen seit der vergangenen Visite wurde dokumentiert. Dabei wurden Knochenkrisen wie folgt definiert: Knochenschmerzen mit akuten Symptomen, die eine Ruhigstellung des betroffenen Bereiches sowie Schmerzmittel erfordern, möglicherweise begleitet von einer Knochenhautabhebung, eine erhöhte Leukozytenzahl, Fieber und/oder Schwäche für > 3 Tage. |
| ENCORE | <p>Die GD1-spezifischen Analysen (Mobilität, Knochenschmerzen, Knochenkrisen) wurden in der Screeningphase, in Woche 26 und in Woche 52 erhoben. Es handelt sich dabei im speziellen um</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mobilität: Der am Zeitpunkt der Messung überwiegende Mobilitätsstatus des Patienten wurde dokumentiert. Dabei waren für diese Frage folgende Antwortmöglichkeiten vorgegeben: uneingeschränkte Mobilität, Eingeschränkt beim Gehen, Gehhilfe wird benötigt, Rollstuhl wird benötigt, Bettlägerig • Knochenschmerzen: Die Schwere der Knochenschmerzen wurde durch die Antwort der Patienten auf folgende Frage bestimmt: Wie würden Sie Ihre Knochenschmerzen in den vergangenen 4 Wochen beschreiben? Folgende Antworten waren möglich: keine Schmerzen, sehr leichte Schmerzen, leichte Schmerzen, mittelstarke Schmerzen, starke Schmerzen, sehr starke Schmerzen • Knochenkrisen: Die Anzahl der Knochenkrisen seit der vergangenen Visite wurde dokumentiert. Dabei wurden Knochenkrisen wie folgt definiert: Knochenschmerzen mit akuten Symptomen, die eine Ruhigstellung des betroffenen Bereiches sowie Schmerzmittel erfordern, möglicherweise begleitet von einer Knochenhautabhebung, eine erhöhte Leukozytenzahl, Fieber und/oder Schwäche für > 3 Tage. |

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der GD1 spezifischen Analysen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENGAGE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ENCORE | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENGAGE:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, somit war den Prüfarzten und den Studienteilnehmern die Gruppenzuteilung nicht bekannt. Das Full Analysis Set wurde als primäre Zielpopulation gewählt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential erhöht haben könnten.

Für die Analyse der GD1-spezifischen Analysen ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war sowohl den Studienteilnehmern als auch den Prüfarzten bekannt und die Auswertung des Endpunkts basiert auf der Beantwortung gesundheitsbezogener Fragen (Fragebogen) durch den Patienten. Eine Verzerrung bezüglich der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es ist kein sonstiger Aspekt bekannt, der das Verzerrungspotential erhöht haben könnte.

Das Verzerrungspotential der GD1-spezifischen Analysen wird abschließend als hoch eingestuft, da aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *GD1 spezifische Analysen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Mobilität

Tabelle 4-43: Ergebnisse für GD1 spezifische Analysen (Mobilität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| GD1 spezifische Analysen - Mobilität | | | Kategorie | | | | |
|--|----------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------------------|--------------------|-------------|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | Woche | Uneingeschränkt | Eingeschränkt beim Gehen | Benötigt Gehhilfe | Benötigt Rollstuhl | Bettlägerig |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | Basiswert n (%) | 17 (89) | 1 (5) | 1 (5) | 0 | 0 |
| | | Woche 39 n (%) | 18 (95) | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| | Placebo (N=20) | Basiswert n (%) | 20 (100) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Woche 39 n (%) | 20 (100) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ENCORE (52 Wochen) FAS | Eliglustat (N= 106) | Basiswert n (%) | 99 (95) | 4 (4) | 1 (1) | 0 | 0 |
| | | Woche 52 n (%) | 99 (94) | 5 (5) | 1 (1) | 0 | 0 |
| | Imiglucerase (N= 53) | Basiswert n (%) | 52 (100) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Woche 52 n (%) | 52 (98) | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| ENCORE (52 Wochen) PPS | Eliglustat (N= 99) | Basiswert n (%) | 92 (95) | 4 (4) | 1 (1) | 0 | 0 |
| | | Woche 52 n (%) | 92 (94) | 5 (5) | 1 (1) | 0 | 0 |
| | Imiglucerase (N= 47) | Basiswert n (%) | 46 (100) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Woche 52 n (%) | 46 (98) | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^a | Eliglustat (N= 34) | Basiswert n (%) | 32 (94) | 2 (6) | 0 | 0 | 0 |
| | | Woche 52 n (%) | 32 (94) | 1 (3) | 1 (3) | 0 | 0 |
| | Imiglucerase (N= 53) | Basiswert n (%) | 52 (100) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Woche 52 n (%) | 52 (98) | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |

FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; N: Patientenzahl der primären Studienpopulation; n: Patienten mit der entsprechenden Ausprägung der Mobilität

^aSubpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden

Die Ergebnisse zur Mobilität der Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 werden rein deskriptiv zur Vollständigkeit dargestellt. Auf die Berechnung von Effektmaßen wurde verzichtet.

Therapienaive Patienten der Studie ENGAGE wiesen in der Kontrollgruppe im Grunde genommen weder zu Beginn der Studie noch nach 39 Wochen eine eingeschränkte Mobilität

auf. In der Eliglustat-Gruppe verbesserte sich der Mobilitätszustand von einem Patienten um eine Kategorie. Generell ist zu sagen, dass die Patienten der Studie ENGAGE eine nahezu uneingeschränkte Mobilität bei Studienbeginn aufzeigten.

Ähnlich ist es bei den vorbehandelten Patienten der Studie ENCORE. Unabhängig von der Auswertung – PPS, FAS oder SP 100 mg BID – lag zu Beginn der Studie bei über 90 % der Studienteilnehmer eine uneingeschränkte Mobilität vor, die sich nach 52 Wochen Behandlung nicht wesentlich änderte.

Aufgrund der geringen Anzahl von Studienteilnehmern mit eingeschränkter Mobilität ist die Aussagekraft dieses Endpunkts mangels Ereignisse eingeschränkt.

Knochenbeschwerden

Tabelle 4-44: Ergebnisse für GD1-spezifische Analysen (Knochenbeschwerden) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| GD1-spezifische Analysen - Knochenbeschwerden | | | Kategorie | | | | | |
|--|----------------------|-----------------|-----------------|------------------------|-------------------|------------------------|------------------|-----------------------|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | | keine Schmerzen | sehr leichte Schmerzen | leichte Schmerzen | Mittelstarke Schmerzen | Starke Schmerzen | Sehr starke Schmerzen |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | Basiswert n (%) | 14 (74) | 1 (5) | 0 | 4 (21) | 0 | 0 |
| | | Woche 39 n (%) | 11 (58) | 2 (11) | 3 (16) | 3 (16) | 0 | 0 |
| | Placebo (N=20) | Basiswert n (%) | 12 (60) | 2 (10) | 5 (25) | 1 (5) | 0 | 0 |
| | | Woche 39 n (%) | 17 (85) | 1 (5) | 1 (5) | 1 (5) | 0 | 0 |
| ENCORE (52 Wochen) FAS | Eliglustat (N= 106) | Basiswert n (%) | 66 (63) | 14 (13) | 13 (13) | 10 (10) | 1 (1) | 0 |
| | | Woche 52 n (%) | 69 (66) | 19 (18) | 11 (10) | 5 (5) | 1 (1) | 0 |
| | Imiglucerase (N= 53) | Basiswert n (%) | 39 (76) | 6 (12) | 4 (8) | 2 (4) | 0 | 0 |
| | | Woche 52 n (%) | 45 (85) | 6 (11) | 2 (4) | 0 | 0 | 0 |
| ENCORE (52 Wochen) PPS | Eliglustat (N= 99) | Basiswert n (%) | 62 (64) | 13 (13) | 11 (11) | 10 (10) | 1 (1) | 0 |
| | | Woche 52 n (%) | 64 (65) | 19 (19) | 9 (9) | 5 (5) | 1 (1) | 0 |
| | Imiglucerase (N= 47) | Basiswert n (%) | 35 (78) | 5 (11) | 3 (7) | 2 (4) | 0 | 0 |
| | | Woche 52 n (%) | 40 (85) | 5 (11) | 2 (4) | 0 | 0 | 0 |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^a | Eliglustat (N= 34) | Basiswert n (%) | 18 (53) | 7 (21) | 5 (15) | 4 (12) | 0 | 0 |
| | | Woche 52 n (%) | 23 (68) | 3 (9) | 6 (18) | 2 (6) | 0 | 0 |
| | Imiglucerase (N= 53) | Basiswert n (%) | 39 (76) | 6 (12) | 4 (8) | 2 (4) | 0 | 0 |
| | | Woche 52 n (%) | 45 (85) | 6 (11) | 2 (4) | 0 | 0 | 0 |

FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; N: Patientenzahl der primären Studienpopulation; n: Patienten mit der entsprechenden Ausprägung der Knochenbeschwerden

^aSubpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden

Die Ergebnisse zu den Knochenbeschwerden der Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 werden hier ebenfalls rein deskriptiv der Vollständigkeit halber dargestellt. Auf die Berechnung von Effektmaßen wurde verzichtet.

Therapienaive Patienten der Studie ENGAGE wiesen zum Zeitpunkt des Studienbeginns Knochenbeschwerden im Zeitraum der letzten vier Wochen auf. In der Eliglustat-Gruppe litten insgesamt fünf von 20 Patienten an Knochenbeschwerden, in der Kontrollgruppe waren es acht von 20 Patienten. Nach 39 Behandlungswochen erhöhte sich die Zahl der mit Eliglustat-

behandelten Patienten mit Knochenschmerzen auf acht von 20 Patienten; die Zahl der Patienten mit Knochenschmerzen in der Kontrollgruppe reduzierte sich dagegen auf drei von 20 Patienten. Die Frage nach den Knochenschmerzen deckte zum jeweiligen Messzeitpunkt lediglich die letzten vier Wochen ab, das heißt beispielsweise Woche 35 bis Woche 39.

Im Rahmen der Studie ENCORE wiesen zu Beginn der Studie bereits mehr Patienten der Eliglustat-Gruppe als der Imiglucerase-Gruppe Knochenschmerzen auf. Diese Beobachtung kann unabhängig von der Auswertungsstichprobe PPS, FAS oder SP 100 mg BID festgestellt werden. Die Anzahl der Patienten mit Knochenschmerzen reduzierte sich in beiden Behandlungsgruppen nach 52 Wochen leicht. Auch eine Reduktion des Ausmaßes konnte beobachtet werden.

Wie in der Studie ENGAGE bezog sich die Frage in der Studie ENCORE am Messzeitpunkt jeweils auf die letzten vier Wochen, so dass Knochenschmerzereignisse in der Zeit zwischen Studienbeginn und vier Wochen vor dem ersten (Basiswert) bzw. zweiten und Messzeitpunkt (Woche 26 und Woche 39 bzw. 52) nicht erfasst wurden. In der Studie ENGAGE wurden beispielsweise Knochenschmerz-Ereignisse im Zeitraum Woche 1 bis Woche 22 und in der ENCORE im Zeitraum Woche 1 bis Woche 22 nicht erfasst. Im Umkehrschluss ist die Aussagekraft für diesen tertiären Endpunkt ‚Knochenschmerzen in den letzten vier Wochen‘ für eine Beurteilung der Wirksamkeit von Eliglustat nicht ausreichend.

Knochenkrisen

Weiterhin wurden Knochenkrisen im Rahmen der Studie ENGAGE und ENCORE erhoben. Bei der Studie ENGAGE war zu Beginn der Studie in keiner Behandlungsgruppe eine Knochenkrise aufgetreten. Ein Patient der Placebo-Gruppe berichtete eine Knochenkrise nach 39 Behandlungswochen. Diese wurde vom Prüfarzt als klinisch relevante Änderung im Vergleich zum Basiswert beurteilt und wurde als leichte Knochenschmerzen im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet.

Bei der Studie ENCORE ist bei keinem Studienteilnehmer eine Knochenkrise im Zeitraum der primären Behandlungsphase aufgetreten.

Mangels Studienteilnehmer mit Knochenkrisen bei Studienbeginn ist die Aussagekraft dieses Endpunkts mangels Ereignisse stark eingeschränkt.

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

Es wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

4.3.1.3.1.9 Brief Pain Inventory (BPI) – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Brief Pain Inventory (BPI)

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| ENGAGE | <p>Der Brief Pain Inventory (BPI) ist ein Fragebogen zur Erfassung der wahrgenommenen Schmerzen des Patienten. Der Bogen enthält Items zur Schmerzintensität (sensorische Dimension), Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Schmerzen (reaktive Dimension) und Schmerzentlastung, Schmerzqualität und Einschätzung der Schmerzursache. Der Fragebogen wurde in der Screeningphase, in Woche 26 und in Woche 39 vom Patienten ausgefüllt.</p> <p>Bei den Visiten musste der BPI ausgehändigt werden, bevor die Blutentnahme erfolgte. Wenn ein klinisch relevanter Unterschied im Vergleich zur Screeningphase festgestellt wurde, wurde das unerwünschte Ereignis entsprechend dokumentiert.</p> |
| ENCORE | <p>Der Brief Pain Inventory (BPI) ist ein Fragebogen zur Erfassung der wahrgenommenen Schmerzen des Patienten. Der Bogen enthält Items zur Schmerzintensität (sensorische Dimension), Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Schmerzen (reaktive Dimension) und Schmerzentlastung, Schmerzqualität und Einschätzung der Schmerzursache. Der Fragebogen wurde in der Screeningphase, in Woche 26 und in Woche 52 vom Patienten ausgefüllt.</p> <p>Bei den Visiten musste der BPI ausgehändigt werden, bevor die Blutentnahme erfolgte. Wenn ein klinisch relevanter Unterschied im Vergleich zur Screeningphase festgestellt wurde, wurde das unerwünschte Ereignis entsprechend dokumentiert.</p> |

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Erhebung des Brief Pain Inventory (BPI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENGAGE | niedrig | ja | ja | Ja | ja | niedrig |
| ENCORE | niedrig | nein | ja | Ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENGAGE:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, somit war den Prüfern und den Studienteilnehmern die Gruppenzuteilung nicht bekannt. Das Full Analysis Set wurde als primäre Zielpopulation gewählt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt.

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential erhöht haben könnten.

Für die Analyse des Brief Pain Inventory ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war sowohl den Studienteilnehmern als auch den Prüfern bekannt und die Auswertung des Endpunkts basiert auf der Beantwortung gesundheitsbezogener Fragen (Fragebogen) durch den Patienten. Eine Verzerrung bezüglich der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation

behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es ist kein sonstiger Aspekt bekannt, der das Verzerrungspotential erhöht haben könnte.

Das Verzerrungspotential der Auswertung des Brief Pain Inventory wird abschließend als hoch eingestuft, da aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Brief Pain Inventory (BPI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für BPI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Brief Pain Inventory (BPI) | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Absolute Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|----------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert |
| Stärkste Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden^e | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N=20) | 19 2,21 (2,46) | 19 1,37 (2,31) | -0,84 (1,39) -0,8 (0,31) | -0,2 (0,43) [-1,08; 0,68] 0,6453 ^d |
| | Placebo (N=20) | 20 2,30 (3,16) | 20 1,65 (2,43) | -0,65 (1,73) -0,6 (0,30) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^{ab} | Eliglustat (N= 106) | 104 1,82 (2,30) | 103 1,88 (2,38) | 0,08 (1,99) 0,11 (0,17) | 0,68 (0,30) [0,10; 1,27] 0,2020 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 1,56 (2,48) | 52 1,06 (1,79) | -0,50 (1,99) -0,57 (0,24) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^b | Eliglustat (N= 99) | 96 1,80 (2,32) | 96 1,79 (2,37) | -0,01 (1,93) 0,02 (0,17) | 0,71 (0,30) [0,10; 1,31] 0,1540 ^d |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 1,57 (2,50) | 46 0,96 (1,59) | -0,61 (2,08) -0,68 (0,25) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^c | Eliglustat (N= 34) | 34 1,85 (2,40) | 34 1,76 (2,49) | -0,09 (1,93) -0,03 (0,28) | 0,51 (0,36) [-0,21; 1,23] 0,6543 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 1,56 (2,48) | 52 1,06 (1,79) | -0,50 (1,99) -0,54 (0,23) | |
| Marginale Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden^e | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N=20) | 19 1,05 (2,15) | 19 0,79 (1,87) | -0,26 (0,56) -0,2 (0,12) | 0,0 (0,17) [-0,36; 0,32] 0,9009 ^d |
| | Placebo (N=20) | 20 0,70 (1,53) | 20 0,50 (1,36) | -0,20 (0,62) -0,2 (0,11) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^{ab} | Eliglustat (N= 106) | 104 0,86 (1,53) | 103 0,77 (1,46) | -0,08 (1,41) -0,01 (0,10) | 0,26 (0,18) [-0,10; 0,62] 0,6561 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 0,44 (1,06) | 52 0,31 (0,70) | -0,13 (0,93) -0,27 (0,15) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^b | Eliglustat (N= 99) | 96 0,85 (1,56) | 96 0,75 (1,57) | -0,10 (1,44) -0,03 (0,11) | 0,29 (0,19) [-0,09; 0,68] 0,6101 ^d |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 0,43 (1,05) | 46 0,26 (0,61) | -0,17 (0,97) -0,33 (0,16) | |

| Brief Pain Inventory (BPI) | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Absolute Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|----------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^c | Eliglustat (N= 34) | 34 1,00 (1,67) | 34 0,74 (1,56) | -0,26 (1,08) -0,13 (0,14) | 0,09 (0,19) [-0,28; 0,47] 0,5485 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 0,44 (1,06) | 52 0,31 (0,70) | -0,13 (0,93) -0,22 (0,12) | |
| Durchschnittliche Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden^e | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS ^a | Eliglustat (N=20) | 19 1,74 (2,51) | 19 1,21 (2,28) | -0,53 (1,12) -0,4 (0,20) | -0,2 (0,29) [-0,81; 0,36] 0,5248 ^d |
| | Placebo (N=20) | 20 1,05 (1,96) | 20 0,90 (1,52) | -0,15 (0,88) -0,2 (0,20) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS ^{ab} | Eliglustat (N= 106) | 104 1,70 (2,01) | 102 1,56 (1,95) | -0,14 (1,68) -0,08 (0,14) | 0,32 (0,24) [-0,15; 0,79] 0,2000 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 1,27 (1,73) | 52 0,98 (1,46) | -0,29 (1,33) -0,40 (0,19) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS ^b | Eliglustat (N= 99) | 96 1,67 (2,05) | 95 1,55 (1,97) | -0,12 (1,66) -0,05 (0,14) | 0,41 (0,25) [-0,08; 0,91] 0,1404 ^d |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 1,17 (1,44) | 46 0,85 (1,19) | -0,33 (1,37) -0,46 (0,20) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^c | Eliglustat (N= 34) | 34 1,71 (2,25) | 34 1,44 (1,96) | -0,26 (1,31) -0,21 (0,19) | 0,12 (0,25) [-0,38; 0,61] 0,8321 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 1,27 (1,73) | 52 0,98 (1,46) | -0,29 (1,33) -0,33 (0,16) | |
| Schmerzen im Moment^e | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS ^a | Eliglustat (N=20) | 19 1,42 (2,43) | 19 0,74 (1,82) | -0,68 (1,38) -0,6 (0,26) | -0,1 (0,36) [-0,83; 0,64] 0,5882 ^d |
| | Placebo (N=20) | 20 1,00 (1,95) | 20 0,60 (1,39) | -0,40 (1,57) -0,5 (0,25) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS ^{ab} | Eliglustat (N= 106) | 104 0,96 (1,85) | 103 1,00 (1,74) | 0,05 (1,45) 0,13 (0,11) | 0,31 (0,20) [-0,08; 0,69] 0,0885 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 0,35 (0,88) | 52 0,33 (0,76) | -0,02 (0,87) -0,18 (0,16) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS ^b | Eliglustat (N= 99) | 96 0,95 (1,88) | 96 0,98 (1,78) | 0,03 (1,47) 0,12 (0,12) | 0,29 (0,21) [-0,13; 0,71] 0,1682 ^d |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 0,28 (0,81) | 46 0,28 (0,69) | 0,00 (0,92) -0,18 (0,17) | |

| Brief Pain Inventory (BPI) | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Absolute Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|---|----------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^c | Eliglustat (N= 34) | 34 1,24 (2,16) | 34 0,94 (1,87) | -0,29 (1,06) -0,13 (0,15) | 0,00 (0,19) [-0,38; 0,38] 0,6774 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 0,35 (0,88) | 52 0,33 (0,76) | -0,02 (0,87) -0,13 (0,12) | |
| Beeinträchtigung aufgrund von Schmerzen (durchschnittlicher Punktwert)^f | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS ^a | Eliglustat (N=20) | 19 1,73 (2,44) | 19 1,08 (1,86) | -0,65 (1,18) -0,6 (0,18) | 0,0 (0,25) [-0,49; 0,52] 0,9499 |
| | Placebo (N=20) | 20 1,21 (2,01) | 20 0,67 (1,50) | -0,54 (1,02) -0,6 (0,17) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS ^{ab} | Eliglustat (N= 106) | 103 1,00 (1,97) | 102 0,98 (1,85) | 0,01 (1,29) 0,02 (0,12) | 0,37 (0,20) [-0,03; 0,78] 0,2030 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 0,84 (1,88) | 52 0,52 (1,39) | -0,32 (1,33) -0,35 (0,17) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS ^b | Eliglustat (N= 99) | 95 0,96 (1,72) | 95 0,88 (1,67) | -0,08 (1,12) -0,06 (0,11) | 0,32 (0,19) [-0,06; 0,70] 0,3364 ^d |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 0,80 (1,87) | 46 0,45 (1,34) | -0,35 (1,41) -0,38 (0,16) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^c | Eliglustat (N= 34) | 34 1,09 (1,99) | 34 0,88 (1,92) | -0,21 (1,15) -0,15 (0,18) | 0,21 (0,24) [-0,26; 0,69] 0,8115 ^d |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 0,84 (1,88) | 52 0,52 (1,39) | -0,32 (1,33) -0,36 (0,15) | |

BPI: Brief Pain Inventory; RCT: Randomized Controlled Trial; FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; SP: Subpopulation; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; BID: zweimal pro Tag (bis in die); SE: Standardfehler (Standard Error); N: Patientenzahl der primären Studienpopulation; n: Patienten, die in die Analyse eingingen; KI: Konfidenzintervall

Anmerkung: Die Auswertungen basieren auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA):

- ENGAGE: Die ANCOVA schließt die Behandlungsgruppe, den Basiswert des Milzvolumens (Stratifizierungsfaktor) sowie als kontinuierliche Variable den Basiswert des Endpunkts ein.
- ENCORE: Die ANCOVA schließt die Behandlungsgruppe, die Basiswerte des analysierten Endpunkts und die ERT-Dosis zu Beginn der Studie (Stratifizierungsfaktor) ein.

^aFür alle Patienten der Eliglustat-Gruppe mit fehlendem Wert zur Woche 39 bzw. Woche 52 wurde die Methode des LOCF (Last observation carried forward) angewandt, um die Anforderungen der FAS zu erfüllen.

^bDer Patient, der im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen.

^cSubpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden

^dZur Bestimmung des p-Wertes wurde eine ANCOVA mit den Rangzahlen der Messwerte durchgeführt, da den Residuen keine Normalverteilung zugrunde lag (getestet mittels Shapiro-Wilk Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05)

^eDie Skalen reichen von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen).

^fDer Punktwert für die Beeinträchtigung durch Schmerzen ist der Durchschnitt aller 7 Teile dieser Dimension. Diese reicht von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (stärkste Beeinträchtigung). Es müssen mindestens 4/7 Teile beantwortet worden sein.

Die wahrgenommenen Schmerzen der Patienten wurden mit Hilfe des Brief Pain Inventory Fragebogens (BPI) erfasst. Die Patienten wurden bezüglich unterschiedlicher Schmerzdimensionen befragt. Der Punktwert für die Beeinträchtigung durch Schmerzen reicht von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (stärkste Beeinträchtigung).

Patienten der Studie ENGAGE zeigten bereits zu Studienbeginn lediglich eine geringe Beeinträchtigung durch Schmerzen. Die stärkste Beeinträchtigung wiesen Placebo-behandelte Patienten mit einem Punktwert von 2,30 in der Dimension "Stärksten Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden" auf. Bei einem möglichen Gesamtpunktwert von 10 Punkten wird 2,3 als gering betrachtet. Trotz der generell geringen Beeinträchtigung durch Schmerzen wurde eine Verbesserung nach 39 Wochen in allen Dimensionen unabhängig von der Behandlung beobachtet. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde nicht nachgewiesen.

Patienten der Studie ENCORE zeigten in keiner Dimension einen Punktwert über zwei Punkte und somit eine geringe Beeinträchtigung durch Schmerzen. Diese geringe Schmerzintensität konnte am Messzeitpunkt nach 52 Wochen Behandlung wieder beobachtet werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde nicht nachgewiesen.

Anzumerken ist, dass das verwendete Messinstrument nicht speziell für die Erkrankung Morbus Gaucher Typ 1 validiert ist. Außerdem werden Schmerzen erfasst, welche in den vergangenen 24 Stunden aufgetreten sind oder momentane Schmerzen. Eine Entwicklung der Schmerzintensität ist bei drei Messzeitpunkten (Basiswert, Woche 26 und 39 bzw. 52) (siehe Tabelle 4-45) nicht abzubilden. Dies wäre möglich, wenn kontinuierlich – beispielsweise in einer Frequenz von 4 Wochen – die Dimensionen des Endpunkts erhoben worden wären.

Zusammenfassend betrachtet ist die Aussagekraft des Endpunkts Brief Pain Inventory stark eingeschränkt.

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

Es wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

4.3.1.3.1.10 Fatigue Severity Scale FSS – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Fatigue Severity Scale (FSS)

| Studie | Operationalisierung |
|---------------|--|
| ENGAGE | <p>Die Fatigue Severity Scale (FSS) ist ein Fragebogen zur Bestimmung der vom Patienten wahrgenommenen Fatigue (Erschöpfung). Er umfasst 9 Dimensionen zur Bestimmung der Schwere der Fatigue-Symptomatik (beispielsweise Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, wie Arbeit, Familie oder soziales Leben) Dabei schätzen die Patienten auf einer Skala von 1 (=starke Ablehnung) bis 7 (=starke Zustimmung) den Grad ihrer Zustimmung oder Ablehnung ein. Zur Auswertung wurde der Durchschnittswert gebildet (1= keine Fatigue; 7= starke Fatigue; entsprechend der Angabe im SAP berichten Patienten ohne Fatigue ein Punktwert von 2,8). Der Durchschnittswert wurde nur berechnet, wenn der Patient alle Fragen beantwortete.</p> <p>Der Fragebogen wurde in der Screeningphase, in Woche 26 und in Woche 39 je Patient ausgefüllt.</p> <p>Bei den Visiten musste der FSS ausgehändigt werden, bevor die Blutentnahme erfolgte. Wenn ein klinisch relevanter Unterschied im Vergleich zur Screeningphase festgestellt wurde, wurde das unerwünschte Ereignis entsprechend dokumentiert.</p> |
| ENCORE | <p>Die Fatigue Severity Scale (FSS) ist ein Fragebogen zur Bestimmung der vom Patienten wahrgenommenen Fatigue (Erschöpfung). Er umfasst 9 Dimensionen zur Bestimmung der Schwere der Fatigue-Symptomatik (beispielsweise Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, wie Arbeit, Familie oder soziales Leben) Dabei schätzen die Patienten auf einer Skala von 1 (=starke Ablehnung) bis 7 (=starke Zustimmung) den Grad ihrer Zustimmung oder Ablehnung ein. Zur Auswertung wurde der Durchschnittswert gebildet (1= keine Fatigue; 7= starke Fatigue). Der Durchschnittswert wurde nur berechnet, wenn der Patient alle Fragen beantwortete.</p> <p>Der Fragebogen wurde in der Screeningphase, in Woche 26 und in Woche 52 je Patient ausgefüllt.</p> <p>Bei den Visiten musste der FSS ausgehändigt werden, bevor die Blutentnahme erfolgte. Wenn ein klinisch relevanter Unterschied im Vergleich zur Screeningphase festgestellt wurde, wurde das unerwünschte Ereignis entsprechend dokumentiert.</p> |

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Erhebung des Fatigue Severity Scale (FSS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENGAGE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ENCORE | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENGAGE:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, somit war den Prüfern und den Studienteilnehmern die Gruppenzuteilung nicht bekannt. Das Full Analysis Set wurde als primäre Zielpopulation gewählt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt.

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential erhöht haben könnten.

Für die Analyse der Fatigue Severity Scale ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war sowohl den Studienteilnehmern als auch den Prüfern bekannt und die Auswertung des Endpunkts basiert auf der Beantwortung gesundheitsbezogener Fragen (Fragebogen) durch den Patienten. Eine Verzerrung bezüglich der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation

behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es ist kein sonstiger Aspekt bekannt, der das Verzerrungspotential erhöht haben könnte.

Das Verzerrungspotential der Auswertung der Fatigue Severity Scale wird abschließend als hoch eingestuft, da aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue Severity Scale (FSS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für FSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie (t) Population | Basiswert (A) | Wert nach RCT- Behandlungsphase (B) | Absolute Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|--------------------|--|----------------------------------|---|
| Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p < 0,05: Hedges' g |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | | | | |
| Eliglustat (N=20) | 20 3,84 (1,74) | 20 3,87 (1,52) | 0,03 (1,06) 0,1 (0,23) | 0,7 (0,32) [0,02; 1,33] 0,0434 H'g = 0,59 [0,02; 1,15] |
| Placebo (N=20) | 20 3,53 (1,64) | 20 2,96 (1,65) | -0,57 (1,13) -0,6 (0,23) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | | | | |
| Eliglustat (N= 106) | 105 3,10 (1,54) | 104 3,17 (1,65) | 0,07 (1,43) 0,09 (0,12) | 0,17 (0,21) [-0,24;0,59] 0,4403 ^c |
| Imiglucerase (N= 53) | 52 2,93 (1,62) | 51 2,84 (1,57) | -0,03 (1,03) -0,08 (0,17) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | | | | |
| Eliglustat (N= 99) | 97 3,06 (1,55) | 97 3,13 (1,63) | 0,06 (1,40) 0,08 (0,12) | 0,13 (0,22) [-0,30; 0,56] 0,5935 ^c |
| Imiglucerase (N= 47) | 46 3,01 (1,54) | 45 2,92 (1,54) | -0,03 (1,08) -0,05 (0,18) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | | | | |
| Eliglustat (N= 34) | 34 2,96 (1,52) | 34 3,14 (1,63) | 0,18 (1,24) 0,19 (0,18) | 0,23 (0,24) [-0,24; 0,71] 0,5022 ^c |
| Imiglucerase (N= 53) | 52 2,93 (1,62) | 51 2,84 (1,57) | -0,03 (1,03) -0,04 (0,15) | |

RCT: Randomized Controlled Trial; FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (bis in die); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; KI: Konfidenzintervall; FSS: Fatigue Severity Scale; t: Studiendauer

Anmerkung: Die Auswertungen basieren auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA):

- ENCORE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, die Basiswerte des analysierten Endpunkts und die ERT-Dosis zu Beginn der Studie (Stratifizierungsfaktor) ein.
- ENGAGE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, den Basiswert des Milzvolumens (Stratifizierungsfaktor) sowie als kontinuierliche Variable den Basiswert des Endpunkts ein.

Für alle Patienten mit fehlendem Wert wurde die Methode des LOCF (Last observation carried forward) angewandt (FAS und PPS)

^aDer Patient, der im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen.

^bSubpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden

^cZur Bestimmung der p-Werte wurde eine ANCOVA mit den Rangzahlen der Messwerte durchgeführt, da den Residuen keine Normalverteilung zugrunde lag (getestet mittels Shapiro-Wilk Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05)

Auf einer Skala von 1 (=keine Fatigue) bis 7 (=starke Fatigue) wurde der Grad der Zustimmung oder Ablehnung bezüglich der Fatigue-Symptomatik eingeschätzt. Der FSS-Durchschnittswert wurde berechnet, wenn der Patient alle 9 Fragen beantwortete.

Zur Bestimmung der wahrgenommenen Fatigue (Erschöpfung) der Patienten wurde die Fatigue Severity Scale (FSS) verwendet.

Patienten der Studie ENGAGE wiesen zu Beginn der Studie eine mittelschwere Fatigue-Symptomatik auf (Eliglustat: 3,84 Punkte; Placebo: 3,53 Punkte). Diese verschlechterte sich im Mittel um 0,1 Punkte (LSM) bei Patienten der Eliglustat-Gruppe. Bei Placebo-behandelten Patienten verbesserte sich die Fatigue um 0,6 (LSM). Die mittlere Behandlungsdifferenz von 0,7 ist statistisch signifikant (95 % KI [0,02; 1,33]; p-Wert = 0,0434).

Patienten der Studie ENCORE wiesen zu Beginn der Studie eine mittelschwere Fatigue-Symptomatik auf. Unabhängig von der analysierten Studienpopulation verschlechterte sich die Fatigue im Mittel bei Patienten der Eliglustat-Gruppe, bei Imiglucerase-behandelten Patienten verbesserte sich die Fatigue tendenziell. Die mittlere Behandlungsdifferenz von Eliglustat und Imiglucerase ist statistisch nicht signifikant.

Anzumerken ist, dass das verwendete Messinstrument nicht speziell für die Erkrankung Morbus Gaucher Typ 1 validiert ist. Zudem wird die Fatigue-Symptomatik zum Messzeitpunkt nur für den Zeitraum der vergangenen Woche erfasst. Eine Entwicklung der Fatiguesymptomatik ist bei drei Messzeitpunkten (Basiswert, Woche 26 und 39 bzw. 52) (siehe Tabelle 4-48) nicht abzubilden.

Zusammenfassend betrachtet ist die Aussagekraft bezüglich der Fatigue stark eingeschränkt.

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

Es wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

4.3.1.3.1.11 Schweregrad des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Schweregrad des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3)

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| ENGAGE | Die Schwere des Morbus Gaucher Typ 1 wurde mittels Gaucher disease severity scoring system (GD1-DS3) in der Screeningphase und in Woche 39 je Patient bestimmt. Hierzu wurden die Daten aus den Routineuntersuchungen (Anamnese, Blutwerte, Volumenmessungen der Leber und der Milz, Analysen bezüglich der Knochenbeteiligung mittels MRT und DXA, Knochen- und Gelenkschmerzen) verwendet. Der Bewertungsbogen umfasst drei Dimensionen, aufgeteilt in ossäre, hämatologische und viszerale Manifestationen. Eine Punktzahl wurde je Dimension berechnet und zu einer Gesamtpunktzahl addiert. Dabei konnte eine maximale Punktzahl von 19 Punkten erreicht werden. Die Grenzen der Schweregradeinschätzung sind wie folgt: leichte (0 – 3 Punkte), moderate (3 – 6 Punkte), schwere (7 – 9 Punkte) und sehr schwere Symptomatik (> 9 Punkte) |
| ENCORE | Die Schwere des Morbus Gaucher Typ 1 wurde mittels Gaucher disease severity scoring system (GD1-DS3) in der Screeningphase und in Woche 52 je Patient bestimmt. Hierzu wurden die Daten aus den Routineuntersuchungen (Anamnese, Blutwerte, Volumenmessungen der Leber und der Milz, Analysen bezüglich der Knochenbeteiligung mittels MRT und DXA, Knochen- und Gelenkschmerzen) verwendet. Der Bewertungsbogen umfasst drei Dimensionen, aufgeteilt in ossäre, hämatologische und viszerale Manifestationen. Eine Punktzahl wurde je Dimension berechnet und zu einer Gesamtpunktzahl addiert. Dabei konnte eine maximale Punktzahl von 19 Punkten erreicht werden. Die Grenzen der Schweregradeinschätzung sind wie folgt: leichte (0 – 3 Punkte), moderate (3 – 6 Punkte), schwere (7 – 9 Punkte) und sehr schwere Symptomatik (> 9 Punkte) |

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung des Schweregrads des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENGAGE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ENCORE gesamt | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |
| ENCORE ossäre Dimension | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |
| ENCORE hämatologische Dimension | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |
| ENCORE viszerale Dimension | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENGAGE:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, somit war den Prüfern und den Studienteilnehmern die Gruppenzuteilung nicht bekannt. Das Full Analysis Set wurde als primäre Zielpopulation gewählt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt.

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential erhöht haben könnten.

Für die Analyse des Schweregrades des Morbus Gaucher Typ 1 ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Schweregradklassifikation umfasst viszerale, hämatologische und ossäre Manifestationen, die innerhalb der primären und sekundären Endpunkte erhoben wurden und in der Schweregradklassifikation berücksichtigt wurden. Zusätzlich basiert ein Teil der ossären Dimension auf der Beantwortung gesundheitsbezogener Fragen durch den Patienten, die bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. Eine Verzerrung in der ossären Dimension und in der Gesamtauswertung kann aus diesem Grund nicht ausgeschlossen werden.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es ist kein sonstiger Aspekt bekannt, der das Verzerrungspotential erhöht haben könnte.

Das Verzerrungspotential der Auswertung des Schweregrades des Morbus Gaucher Typ 1 wird abschließend als hoch für die Gesamtauswertung und für die Auswertung der ossären Dimension eingestuft, da aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Für die hämatologische und viszerale Dimension wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Schweregrad des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Schweregradklassifikation des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|----------------------|--------------------|------------------------------------|------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p < 0,05: Hedges' g |
| Durchschnitt der Punktzahl für die ossäre Dimension | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 2,63 (0,66) | 20 2,40 (0,59) | -0,23 (0,51) -0,24 (0,11) | -0,20 (0,16) [-0,52; 0,13] 0,231 |
| | Placebo (N=20) | 20 2,70 (0,88) | 20 2,64 (0,78) | -0,06 (0,64) -0,04 (0,11) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 101 2,16 (0,71) | 100 2,23 (0,92) | 0,07 (0,84) 0,10 (0,08) | -0,01 (0,13) [-0,27; 0,25] 0,8091 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 51 1,93 (0,76) | 51 2,09 (0,85) | 0,16 (0,68) 0,11 (0,11) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 93 2,16 (0,74) | 93 2,22 (0,92) | 0,06 (0,85) 0,09 (0,08) | -0,07 (0,14) [-0,35; 0,20] 0,8836 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 45 1,92 (0,77) | 45 2,14 (0,89) | 0,21 (0,67) 0,16 (0,11) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 32 2,19 (0,67) | 32 2,34 (0,76) | 0,14 (0,84) 0,22 (0,12) | 0,11 (0,16) [-0,21; 0,43] 0,2699 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 51 1,93 (0,76) | 51 2,09 (0,85) | 0,16 (0,68) 0,11 (0,10) | |
| Durchschnitt der Punktzahl für die hämatologische Dimension | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 0,98 (0,38) | 20 0,98 (0,38) | - | - |
| | Placebo (N=20) | 20 0,78 (0,37) | 20 0,78 (0,37) | - | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 101 0,10 (0,24) | 100 0,15 (0,37) | 0,05 (0,40) 0,04 (0,03) | 0,10 (0,05) [-0,01; 0,21] 0,1372 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 51 0,13 (0,33) | 51 0,05 (0,19) | -0,07 (0,35) -0,05 (0,04) | |

| Schweregradklassifikation des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|---|----------------------|-------------------|------------------------------------|------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p < 0,05: Hedges' g |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 93 0,10 (0,24) | 93 0,15 (0,38) | 0,05 (0,41) 0,05 (0,03) | 0,12 (0,06) [0,01; 0,23] 0,0717 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 45 0,12 (0,33) | 45 0,03 (0,15) | -0,08 (0,34) -0,07 (0,05) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 32 0,11 (0,26) | 32 0,09 (0,24) | -0,02 (0,33) -0,03 (0,04) | 0,04 (0,05) [-0,06; 0,13] 0,6848 |
| | Imiglucerase (N= 53) | 51 0,13 (0,33) | 51 0,05 (0,19) | -0,07 (0,35) -0,07 (0,03) | |
| Durchschnitt der Punktzahl für die viszerale Dimension | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 1,10 (0,50) | 20 0,87 (0,46) | -0,24 (0,42) -0,21 (0,05) | -0,18 (0,07) [-0,31; -0,04] 0,0103 H'g =-0,48 [-0,84; -0,11] |
| | Placebo (N=20) | 20 0,95 (0,44) | 20 0,95 (0,44) | - -0,03 (0,05) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 75 0,12 (0,34) | 74 0,13 (0,44) | 0,01 (0,35) 0,01 (0,03) | 0,05 (0,05) [-0,06; 0,15] 0,5113 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 44 0,09 (0,31) | 44 0,05 (0,28) | -0,03 (0,15) -0,04 (0,04) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 68 0,13 (0,36) | 68 0,14 (0,46) | 0,01 (0,36) 0,01 (0,04) | 0,05 (0,06) [-0,07; 0,17] 0,4466 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 38 0,08 (0,31) | 38 0,04 (0,28) | -0,04 (0,16) -0,04 (0,05) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 23 0,21 (0,51) | 23 0,21 (0,51) | 0,00 0,01 (0,02) | 0,05 (0,03) [-0,01; 0,11] 0,1180 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 44 0,09 (0,31) | 44 0,05 (0,28) | -0,03 (0,15) -0,04 (0,02) | |
| Gesamte Punktzahl des GD1-DS3 | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 4,70 (1,01) | 20 4,24 (0,84) | -0,46 (0,61) -0,43 (0,12) | -0,34 (0,16) [-0,67; -0,01] 0,0452 H'g = -0,50 [-0,98; -0,01] |
| | Placebo (N=20) | 20 4,43 (1,18) | 20 4,37 (1,04) | -0,06 (0,64) -0,09 (0,12) | |

| Schweregradklassifikation des Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|----------------------|-------------------|------------------------------------|------------------------------|--|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls $p < 0,05$: Hedges' g |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 75 2,35 (0,87) | 74 2,38 (1,02) | 0,03 (0,78) 0,06 (0,08) | 0,11 (0,14) [-0,16; 0,38] 0,5413 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 44 2,11 (0,91) | 44 2,10 (0,82) | -0,01 (0,70) -0,05 (0,11) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 68 2,37 (0,90) | 68 2,40 (1,06) | 0,03 (0,81) 0,05 (0,09) | 0,08 (0,15) [-0,22; 0,37] 0,7653 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 38 2,08 (0,93) | 38 2,10 (0,87) | 0,03 (0,69) -0,02 (0,12) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 23 2,51 (0,99) | 23 2,55 (1,01) | 0,04 (0,76) 0,15 (0,14) | 0,22 (0,17) [-0,12; 0,56] 0,2284 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 44 2,11 (0,91) | 44 2,10 (0,82) | -0,01 (0,70) -0,07 (0,10) | |

RCT: Randomized Controlled Trial; FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (bis in die); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); N: Patientenzahl der entsprechend definierten Population; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten; KI: Konfidenzintervall; GD1: Morbus Gaucher Typ 1; DS3: Disease Severity Scoring System

Anmerkung: Die Auswertungen basieren auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA):

- ENCORE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, die Basiswerte des analysierten Endpunkts und die ERT-Dosis zu Beginn der Studie (Stratifizierungsfaktor) ein.
- ENGAGE: Diese schließt die Behandlungsgruppe, den Basiswert des Milzvolumens (Stratifizierungsfaktor) sowie als kontinuierliche Variable den Basiswert des Endpunkts ein.

Für alle Patienten mit fehlendem Wert wurde die Methode des LOCF (Last observation carried forward) angewandt (FAS und PPS)

^aDer Patient, der im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen.

^bSubpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden

^cZur Bestimmung des p-Wertes wurde eine ANCOVA mit Rangzahlen der Messwerte durchgeführt, da den Residuen keine Normalverteilung zugrunde lag (getestet mittels Shapiro-Wilk Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05)

Anmerkung: Die gesamte Punktzahl des GD1-DS3 reicht von 0 bis 19; die Grenzen für eine leichte (0 – 3), eine moderate (3 ≤ 6), eine schwere (>6 to ≤9) und eine sehr schwere Symptomatik (> 9) wurden hergeleitet.

Die Veränderung der Schwere des Morbus Gaucher Typ 1 wurde mittels des Gaucher disease severity scoring system (GD1-DS3) ermittelt. Die Schweregradklassifikation umfasst eine viszerale, hämatologische und ossäre Dimension. Die Ergebnisse werden getrennt und als Gesamtpunktzahl dargestellt.

Patienten der Studie ENGAGE wiesen unter Berücksichtigung der Gesamtpunktzahl des GD1-DS3 zu Beginn der Studie eine moderate Schwere des Morbus Gaucher Typ 1 auf, die sich in beiden Behandlungsgruppen nach 39 Wochen leicht verbesserte. Die mittlere Behandlungsdifferenz der Gesamtpunktzahl von -0,3 Punkten, die einer Verbesserung der

Krankheitsschwere durch eine Eliglustat-Behandlung im Vergleich zu Placebo entspricht, ist statistisch signifikant (95 % KI [-0,67; -0,01]; p-Wert = 0,0452). Betrachtet man die einzelnen Dimensionen des GD1-DS3, verbesserte sich die Punktzahl der ossären und viszeralen Dimension unter einer Behandlung mit Eliglustat im Mittel im Vergleich zu Placebo. Dabei ist der Effekt für die viszerale Dimension statistisch signifikant (-0,18 Punkte, 95 % KI [-0,31; -0,04]; p-Wert = 0,0103). Bei der hämatologischen Dimension konnte in beiden Behandlungsgruppen keine Veränderung nach 39 Wochen nachgewiesen werden.

Patienten der Studie ENCORE wiesen unter Berücksichtigung der Gesamtpunktzahl des GD1-DS3 zu Beginn der Studie einen Morbus Gaucher Typ 1 vom Schweregrad leicht auf. Unabhängig von der analysierten Studienpopulation (FAS, PPS und SP 100mg BID) kam es zu einem leichten Anstieg der Gesamtpunktzahl und der einzelnen Punktzahlen der ossären, hämatologischen und viszeralen Dimension bei Patienten der Eliglustat-Gruppe nach 52 Wochen. Bei Imiglucerase-behandelten Patienten reduzierte bzw. verbesserte sich die Gesamtpunktzahl und die Punktzahl der hämatologischen und viszeralen Dimension nach 52 Wochen tendenziell, die Punktzahl der ossären Dimension erhöhte sich. Die unterschiedlichen, mittleren Behandlungsdifferenzen zwischen Eliglustat und Imiglucerase sind jedoch statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend sind die beobachteten Effekte auf den Schweregrad des Morbus Gaucher Typ 1 von geringem Ausmaß, so dass eine klinische Relevanz nicht abzuleiten ist. Dies kann auch damit erklärt werden, dass bereits die mittleren Basiswerte der vorbehandelten Patienten unterhalb der MID-Schwelle von 3,2 (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) lagen.

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

Es wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

4.3.1.3.1.12 Lebensqualität Short Form 36 (SF-36) – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des SF-36 Health Survey

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| ENGAGE | <p>Der SF-36 (=Short Form 36) ist ein krankheitsübergeifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen enthält 36 Fragen, womit acht Dimensionen ermittelt werden; jede Skala umfasst dabei einen Wertebereich von 0 bis 100. Zwei zusammenfassende Skalen (physische und psychische Summenskala) beinhalten jeweils vier Maße körperlicher Gesundheit (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz und allgemeiner Gesundheitszustand) und geistiger Gesundheit (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, und psychische Gesundheit).</p> <p>Der Fragebogen wurde in der Screeningphase, in Woche 26 und in Woche 39 vom Patienten ausgefüllt.</p> <p>Bei den Visiten musste der SF-36 Fragebogen ausgehändigt werden, bevor die Blutentnahme erfolgte. Wenn ein klinisch relevanter Unterschied im Vergleich zur Screeningphase festgestellt wurde, wurde das unerwünschte Ereignis entsprechend dokumentiert.</p> |
| ENCORE | <p>Der SF (=Short Form 36) ist ein krankheitsübergeifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen enthält 36 Fragen, womit acht Dimensionen ermittelt werden; jede Skala umfasst dabei einen Wertebereich von 0 bis 100. Zwei zusammenfassende Skalen (physische und psychische Summenskala) beinhalten jeweils vier Maße körperlicher Gesundheit (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz und allgemeiner Gesundheitszustand) und geistiger Gesundheit (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, und psychische Gesundheit).</p> <p>Der Fragebogen wurde in der Screeningphase, in Woche 26 und in Woche 52 von den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Bei den Visiten musste der SF-36 Fragebogen ausgehändigt werden, bevor die Blutentnahme erfolgte. Wenn ein klinisch relevanter Unterschied im Vergleich zur Screeningphase festgestellt wurde, wurde das unerwünschte Ereignis entsprechend dokumentiert.</p> |

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der Lebensqualität mittels SF-36 Health Survey in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENGAGE | Niedrig | ja | ja | ja | ja | Niedrig |
| ENCORE | Niedrig | nein | ja | ja | ja | Hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENGAGE:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, somit war den Prüfern und den Studienteilnehmern die Gruppenzuteilung nicht bekannt. Das Full Analysis Set wurde als primäre Zielpopulation gewählt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt.

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential erhöht haben könnten.

Für die Analyse der Lebensqualität mittels SF-36 ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war sowohl den Studienteilnehmern als auch den Prüfern bekannt und die Auswertung des Endpunkts Lebensqualität basiert auf der Beantwortung gesundheitsbezogener Fragen (Fragebogen) durch den Patienten. Eine Verzerrung bezüglich der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zum Nachweis der Robustheit der Ergebnisse wurde neben der PPS- die FAS-Population im Studienbericht herangezogen. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Fehlende Werte wurden gemäß der Methode *Last Observation Carried Forward* (LOCF) ersetzt. Im Rahmen dieses Dokuments werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es ist kein sonstiger Aspekt bekannt, der das Verzerrungspotential erhöht haben könnte.

Das Verzerrungspotential der Auswertung der Lebensqualität mittels SF-36 wird abschließend als hoch eingestuft, da aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Lebensqualität SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| SF-36 | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Absolute Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|----------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p<0,05: Hedges' g |
| Körperliche Funktionsfähigkeit | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 75,3 (21,06) | 20 79,0 (21,25) | 3,8 (12,13) 3,2 (4,31) | 13,2 (6,30) [0,45; 26,01] |
| | Placebo (N=20) | 20 88,3 (13,40) | 20 77,8 (26,93) | -10,5 (22,71) -10,0 (4,31) | 0,0110 ^c H ² g = 0,65 [0,02; 1,27] |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 105 81,24 (22,01) | 102 85,00 (19,46) | 3,43 (14,96) 2,39 (1,18) | -2,44 (2,06) [-6,52; 1,64] |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 90,10 (15,73) | 52 92,88 (12,58) | 2,79 (11,26) 4,83 (1,67) | 0,1386 ^c |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 97 81,60 (21,92) | 97 85,36 (19,34) | 3,76 (15,19) 2,76 (1,22) | -2,62 (2,18) [-6,93; 1,69] |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 89,67 (16,34) | 46 92,93 (12,54) | 3,26 (11,61) 5,38 (1,79) | 0,1317 ^c |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 34 77,94 (26,43) | 34 85,29 (20,48) | 7,35 (20,31) 4,06 (2,12) | -0,88 (2,77) [-6,40; 4,64] |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 90,10 (15,73) | 52 92,88 (12,58) | 2,79 (11,26) 4,94 (1,70) | 0,4770 ^c |
| Körperliche Rollenfunktion | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 68,8 (28,24) | 20 74,1 (23,67) | 5,3 (19,05) 3,3 (4,05) | 4,5 (5,89) [-7,48; 16,40] |
| | Placebo (N=20) | 20 83,4 (15,87) | 20 80,3 (23,85) | -3,1 (17,74) -1,1 (4,05) | 0,4165 ^c |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 105 80,77 (23,92) | 102 83,39 (21,46) | 2,45 (17,42) 1,28 (1,46) | -1,25 (2,55) [-6,28; 3,79] |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 90,38 (15,13) | 52 90,63 (16,35) | 0,24 (14,59) 2,53 (2,06) | 0,4335 |

| SF-36 | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Absolute Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|----------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p<0,05: Hedges' g |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 97 80,86 (23,97) | 97 83,83 (21,53) | 2,96 (16,98) 1,80 (1,48) | -1,33 (2,65) [-6,57; 3,91] 0,3948 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 90,49 (15,12) | 46 91,17 (15,51) | 0,68 (15,27) 3,13 (2,17) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 34 80,33 (24,09) | 34 81,99 (20,97) | 1,65 (11,85) 0,04 (2,18) | -1,25 (2,85) [-6,92; 4,42] 0,5291 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 90,38 (15,13) | 52 90,63 (16,35) | 0,24 (14,59) 1,30 (1,75) | |
| Körperlicher Schmerz | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 62,8 (27,70) | 19 71,6 (14,55) | 10,8 (23,05) 6,8 (4,07) | 3,6 (5,88) [-8,38; 15,50] 0,7685 ^c |
| | Placebo (N=20) | 20 78,8 (22,24) | 20 78,2 (26,73) | -0,6 (16,00) 3,2 (3,96) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 104 75,05 (23,09) | 101 75,19 (24,25) | -0,24 (21,54) -1,24 (1,74) | -6,35 (3,02) [-12,31; -0,39] 0,0942 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 82,65 (18,74) | 52 85,81 (15,12) | 3,15 (14,68) 5,11 (2,44) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 97 75,72 (23,18) | 97 75,33 (24,32) | -0,39 (21,87) -1,32 (1,82) | -6,85 (3,23) [-12,23; -0,47] 0,0652 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 82,26 (18,46) | 46 85,85 (14,20) | 3,59 (15,58) 5,54 (2,65) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 34 71,47 (24,79) | 34 76,32 (26,90) | 4,85 (23,36) 2,31 (2,88) | -2,51 (3,76) [-10,00; 4,98] 0,7229 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 82,65 (18,74) | 52 85,81 (15,12) | 3,15 (14,68) 4,82 (2,31) | |
| Allgemeine Gesundheitswahrnehmung | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 55,8 (27,72) | 20 56,1 (19,79) | 0,3 (16,76) -1,7 (2,55) | -2,4 (3,64) [-9,84; 4,94] 0,5060 |
| | Placebo (N=20) | 20 66,7 (24,72) | 20 65,4 (19,38) | -1,3 (13,01) 0,7 (2,55) | |
| ENCORE (52 Wochen) | Eliglustat (N= 106) | 104 70,30 (19,44) | 101 70,78 (18,96) | 0,41 (14,61) -0,21 (1,27) | -4,76 (2,20) [-9,10; -0,41] |

| SF-36 | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Absolute Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|-------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p<0,05: Hedges' g |
| FAS ^a | Imiglucerase (N= 53) | 52 75,96 (18,51) | 52 79,29 (15,83) | 3,33 (13,48) 4,54 (1,78) | 0,0320 H'g = -0,33 [-0,63; -0,03] |
| ENCORE (52 Wochen) PPS ^a | Eliglustat (N= 99) | 96 70,50 (19,56) | 96 71,21 (19,01) | 0,7 (14,55) 0,18 (1,31) | -4,68 (2,30) [-9,24; -0,12] 0,1332 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 75,15 (18,67) | 46 78,91 (15,28) | 3,76 (14,22) 4,86 (1,89) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^b | Eliglustat (N= 34) | 33 70,61 (22,32) | 33 71,36 (18,38) | 0,76 (13,03) -0,49 (1,98) | -4,60 (2,56) [-9,69; 0,49] 0,0757 |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 75,96 (18,51) | 52 79,29 (15,83) | 3,33 (13,48) 4,12 (1,57) | |
| Vitalität | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 50,9 (23,23) | 20 53,1 (19,71) | 2,2 (13,03) 1,1 (3,28) | -3,4 (4,72) [-13,02; 5,15] 0,4722 |
| | Placebo (N=20) | 20 63,4 (22,7) | 20 66,9 (27,21) | 3,4 (15,90) 4,5 (3,28) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS ^a | Eliglustat (N= 106) | 103 64,08 (20,22) | 100 66,13 (19,02) | 2,31 (15,78) 2,33 (1,43) | 0,52 (2,44) [-4,31; 5,35] 0,9940 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 63,70 (21,26) | 52 65,54 (19,91) | 1,84 (16,89) 1,81 (1,98) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS ^a | Eliglustat (N= 99) | 96 64,58 (19,76) | 96 66,73 (18,66) | 2,15 (13,38) 2,28 (1,35) | 0,19 (2,38) [-4,52; 4,89] 0,9369 |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 62,91 (21,26) | 46 65,26 (20,54) | 2,36 (17,45) 2,09 (1,96) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^b | Eliglustat (N= 34) | 34 62,32 (21,00) | 34 63,97 (15,77) | 1,65 (15,56) 1,58 (2,39) | -0,30 (3,08) [-6,43; 5,82] 0,8749 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 63,70 (21,26) | 52 65,54 (19,91) | 1,84 (16,89) 1,89 (1,92) | |
| Soziale Funktionsfähigkeit | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 80,6 (24,83) | 20 75,0 (21,07) | -5,6 (23,11) -6,6 (4,24) | -8,9 (6,02) [-21,13; 3,31] 0,0762 ^c |
| | Placebo (N=20) | 20 86,3 (21,42) | 20 87,5 (25,00) | 1,3 (17,63) 2,3 (4,24) | |

| SF-36 | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Absolute Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|----------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p<0,05: Hedges' g |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 104 84,38 (22,22) | 101 86,14 (20,30) | 1,49 (20,56) 0,36 (1,57) | 0,34 (2,71) [-5,02; 5,71] 0,6890 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 92,07 (15,66) | 52 89,90 (17,16) | -2,16 (11,80) 0,02 (2,19) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 97 85,05 (21,70) | 97 86,21 (20,61) | 1,16 (19,52) 0,18 (1,31) | 0,57 (2,84) [-5,04; 6,18] 0,5694 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 92,66 (15,27) | 46 90,22 (16,86) | -2,45 (12,25) -0,39 (2,33) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 34 84,56 (24,44) | 34 85,66 (20,90) | 1,10 (19,79) -0,53 (2,43) | 0,56 (3,16) [-5,73; 6,85] 0,9495 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 92,07 (15,66) | 52 89,90 (17,16) | -2,16 (11,80) -1,09 (1,96) | |
| Emotionale Rollenfunktion | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 72,5 (28,63) | 20 83,8 (19,77) | 11,3 (20,82) 9,2 (3,70) | 5,6 (5,32) [-5,21; 16,37] 0,3014 |
| | Placebo (N=20) | 20 85,0 (22,23) | 20 86,7 (25,99) | 1,7 (15,20) 3,7 (3,70) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 105 87,86 (20,22) | 102 86,60 (21,18) | -1,39 (18,51) -1,82 (1,49) | -1,38 (2,57) [-6,46; 3,71] 0,7189 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 91,67 (17,31) | 52 90,38 (16,20) | -1,28 (11,48) -0,44 (2,09) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 97 88,32 (19,83) | 97 87,20 (21,11) | -1,12 (17,99) -1,50 (1,53) | -0,50 (2,71) [-5,86; 4,86] 0,9643 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 92,21 (16,98) | 46 90,40 (16,48) | -1,81 (11,51) -1,00 (2,23) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 34 86,27 (20,30) | 34 84,80 (23,34) | -1,47 (17,10) -2,46 (2,31) | -1,82 (2,99) [-7,78; 4,13] 0,6586 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 91,67 (17,31) | 52 90,38 (16,20) | -1,28 (11,48) -0,64 (1,86) | |
| Psychisches Wohlbefinden | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) | Eliglustat (N=20) | 20 66,3 (26,25) | 20 70,8 (18,59) | 4,5 (19,80) 3,1 (3,02) | -2,0 (4,31) [-10,73; 6,76] |

| SF-36 | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Absolute Änderung (A zu B) | Behandlungsdifferenz |
|--|-------------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p<0,05: Hedges' g |
| FAS | Placebo (N=20) | 20 74,3 (20,15) | 20 78,0 (20,16) | 3,8 (11,11) 5,1 (3,02) | 0,6473 |
| ENCORE (52 Wochen) FAS ^a | Eliglustat (N= 106) | 103 77,91 (17,00) | 100 75,35 (18,12) | -2,45 (15,38) -2,60 (1,39) | -3,77 (2,38) [-8,47; 0,93] 0,0696 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 79,23 (13,15) | 52 80,12 (17,12) | 0,89 (13,09) 1,18 (1,93) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS ^a | Eliglustat (N= 99) | 96 78,18 (17,08) | 96 75,78 (18,13) | -2,40 (14,58) -2,42 (1,39) | -3,38 (2,44) [-8,20; 1,44] 0,0911 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 78,59 (13,07) | 46 79,48 (16,92) | 0,90 (13,39) 0,96 (2,01) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^b | Eliglustat (N= 34) | 34 75,88 (20,32) | 34 72,65 (20,46) | -3,24 (14,14) -3,79 (2,29) | -5,04 (2,96) [-10,94; 0,85] 0,0886 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 79,23 (13,15) | 52 80,12 (17,12) | 0,89 (13,09) 1,25 (1,85) | |
| Physische/Körperliche Summenskala | | | | | |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 46,1 (9,28) | 19 46,8 (7,95) | 1,4 (4,63) 0,8 (1,35) | 3,3 (1,96) [-0,67; 7,29] 0,1172 ^c |
| | Placebo (N=20) | 20 51,9 (7,23) | 20 48,8 (9,20) | -3,1 (6,59) -2,5 (1,32) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS ^a | Eliglustat (N= 106) | 102 49,46 (9,19) | 99 51,21 (8,47) | 1,61 (5,88) 1,15 (0,52) | -1,13 (0,91) [-2,92; 0,67] 0,3591 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 53,57 (7,06) | 52 54,96 (5,60) | 1,39 (6,04) 2,27 (0,73) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS ^a | Eliglustat (N= 99) | 95 49,59 (9,16) | 95 51,22 (8,37) | 1,63 (5,95) 1,16 (0,53) | -1,50 (0,95) [-3,37; 0,37] 0,1160 |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 53,38 (7,17) | 46 55,07 (5,20) | 1,70 (6,27) 2,66 (0,77) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID ^b | Eliglustat (N= 34) | 33 48,47 (10,07) | 33 51,38 (8,16) | 2,91 (7,11) 1,58 (0,91) | -0,65 (1,19) [-3,02; 1,73] 0,5885 |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 53,57 (7,06) | 52 54,96 (5,60) | 1,39 (6,04) 2,23 (0,72) | |
| Psychische Summenskala | | | | | |

| SF-36 | | Basiswert (A) | Wert nach RCT-Behandlungsphase (B) | Absolute Änderung (A zu B) | Behandlungs-differenz |
|--|----------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------|---|
| Studie (Dauer) Population | Intervention N | n MW (SD) | n MW (SD) | MW (SD) LSM (SE) | LSMD (SE) [95 % KI]; p-Wert falls p<0,05: Hedges' g |
| ENGAGE (39 Wochen) FAS | Eliglustat (N=20) | 20 45,2 (13,96) | 19 46,8 (10,02) | 2,4 (9,11) 1,6 (1,67) | -2,2 (2,37) [-7,01; 2,59] 0,3566 |
| | Placebo (N=20) | 20 49,3 (11,93) | 20 52,5 (12,11) | 3,1 (7,40) 3,8 (1,63) | |
| ENCORE (52 Wochen) FAS^a | Eliglustat (N= 106) | 102 51,71 (10,00) | 99 50,66 (10,43) | -0,99 (9,17) -1,04 (0,80) | -0,64 (1,36) [-3,33; 2,05] 0,7055 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 52,03 (8,75) | 52 51,54 (9,91) | -0,49 (7,19) -0,40 (1,10) | |
| ENCORE (52 Wochen) PPS^a | Eliglustat (N= 99) | 95 51,97 (9,85) | 95 50,97 (10,30) | -1,00 (8,26) -1,00 (0,78) | -0,34 (1,37) [-3,04; 2,37] 0,8930 ^c |
| | Imiglucerase (N= 47) | 46 51,99 (8,87) | 46 51,34 (10,09) | -0,66 (7,51) -0,66 (1,12) | |
| ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID^b | Eliglustat (N= 34) | 33 51,29 (11,17) | 33 49,38 (11,01) | -1,91 (8,55) -2,14 (1,30) | -1,80 (1,67) [-5,12; 1,53] 0,3688 ^c |
| | Imiglucerase (N= 53) | 52 52,03 (8,75) | 52 51,54 (9,91) | -0,49 (7,19) -0,34 (1,03) | |

SF-36: Short Form 36; RCT: Randomized Controlled Trial; FAS: Full Analyses Set; PPS: Per Protocol Set; SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (bis in die); MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); LSM: Least Squares Mittelwert; SE: Standardfehler (Standard Error); N: Patientenzahl der primären Studienpopulation; n: Patienten, für die entsprechende Werte vorlagen und keine Daten ersetzt werden mussten

Anmerkung: Die Auswertungen basieren auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA):

- ENGAGE: Die ANCOVA schließt die Behandlungsgruppe, den Basiswert des Milzvolumens (Stratifizierungsfaktor) sowie als kontinuierliche Variable den Basiswert des Endpunkts ein.
- ENCORE: Die ANCOVA schließt die Behandlungsgruppe, die Basiswerte des analysierten Endpunkts und die ERT-Dosis zu Beginn der Studie (Stratifizierungsfaktor) ein.

Für alle Patienten mit fehlendem Wert wurde die Methode des LOCF (Last observation carried forward) angewandt (FAS und PPS)

^aDer Patient, der im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen.

^bSubpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden

^cZur Bestimmung des p-Wertes wurde eine ANCOVA mit den Rangzahlen der Messwerte durchgeführt, da den Residuen keine Normalverteilung zugrunde lag (getestet mittels Shapiro-Wilk Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05)

Anmerkung: Die SF-36 Skalen reichen von 0-100, dabei entspricht 0 dem schlechtesten Punktwert.

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der SF-36 (=Short Form 36 Items) als Messinstrument gewählt. In Tabelle 4-56 sind die Ergebnisse zu den acht einzelnen Dimensionen und zusammengefasst als physische/körperliche Summenskala und psychische Summenskala dargestellt.

Patienten der Studie ENGAGE zeigten nach 39 Behandlungswochen unabhängig von der Behandlungsgruppe leichte Veränderungen in den unterschiedlichen Dimensionen und der Summenskalen. Die mittleren Behandlungsdifferenzen zwischen Eliglustat und Placebo sind bis auf die Dimension der körperlichen Funktionsfähigkeit nicht signifikant. Bei der körperlichen Funktionsfähigkeit kann ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Eliglustat im Vergleich zu Placebo abgeleitet werden (mittlere Behandlungsdifferenz 13,2 Punkte, 95 % KI [0,45; 26,01]; p-Wert = 0,0110).

Patienten der Studie ENCORE zeigten nach 52 Behandlungswochen unabhängig von der Behandlungsgruppe leichte Veränderungen in den unterschiedlichen Dimensionen und der Summenskalen. Die mittleren Behandlungsdifferenzen zwischen Eliglustat und Imiglucerase sind bis auf die Dimension der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung nicht signifikant. Bei der Auswertung der FAS-Population konnte ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Imiglucerase im Vergleich zu Eliglustat nachgewiesen werden (Mittlere Behandlungsdifferenz -4,76 (95 % KI [-9,10; -0,41]; p-Wert = 0,0320). Der Unterschied zwischen den Behandlungen war bei der Auswertung der PPS-Population und der SP 100mg BID-Population nicht signifikant.

Anzumerken ist, dass das verwendete Messinstrument nicht speziell für die Erkrankung Morbus Gaucher Typ 1 validiert ist. Außerdem wurde die Lebensqualität nur an drei Messzeitpunkten (Basiswert, Woche 26 und 39 bzw. 52) erfasst (vgl. Tabelle 4-54). Eine Entwicklung der Lebensqualität im Verlauf der Studie ist nicht abzubilden. Zusammenfassend ist die Aussagekraft bezüglich des Endpunkts Lebensqualität eingeschränkt.

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

Es wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| ENGAGE | <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die während der primären Behandlungsphase unter Therapie bei den Patienten aufgetreten sind, sowie signifikante Veränderungen in den untersuchten Parametern wurden kontinuierlich nach Inzidenz, bevorzugter Bezeichnung, Organklasse (SOC), Schwere, Schweregrad, Zusammenhang mit Behandlung, Grunderkrankung und Behandlungsgruppe zusammenfassend dokumentiert. Weiterhin wurden im Vorfeld unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (MEOIs) definiert. Diese inkludierten klinisch relevante Arrhythmien sowie Synkopen jeglicher Ursache.</p> <p>Der Prüfarzt bewertete dabei die klinische Relevanz der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse. Ein klinisch relevantes Ereignis ist definiert als jegliche Veränderung, die medizinisch relevant ist und potentiell eine Behandlungsänderung erfordert. Über jedes Ereignis (für schwere unerwünschte Ereignisse oder Ereignisse von besonderem Interesse innerhalb von 24 Stunden) wurde die Abteilung der Arzneimittelsicherheit informiert. Aufgetretene unerwünschte Ereignisse werden vom Prüfarzt so lange wie erforderlich nachbeobachtet.</p> |
| ENCORE | <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die während der primären Behandlungsphase unter Therapie bei den Patienten aufgetreten sind, sowie signifikante Veränderungen in den untersuchten Parametern wurden kontinuierlich nach Inzidenz, bevorzugter Bezeichnung, Organklasse (SOC), Schwere, Schweregrad, Zusammenhang mit Behandlung, Grunderkrankung und Behandlungsgruppe zusammenfassend dokumentiert. Weiterhin wurden im Vorfeld unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (MEOIs) definiert. Diese inkludierten klinisch relevante Arrhythmien sowie Synkopen jeglicher Ursache.</p> <p>Der Prüfarzt bewertete dabei die klinische Relevanz der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse. Ein klinisch relevantes Ereignis ist definiert als jegliche Veränderung, die medizinisch relevant ist und potentiell eine Behandlungsänderung erfordert. Über jedes Ereignis (für schwere unerwünschte Ereignisse oder Ereignisse von besonderem Interesse innerhalb von 24 Stunden) wurde die Abteilung der Arzneimittelsicherheit informiert. Aufgetretene unerwünschte Ereignisse werden vom Prüfarzt so lange wie erforderlich nachbeobachtet.</p> |

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Bestimmung der unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ENGAGE | Niedrig | ja | ja | ja | Ja | niedrig |
| ENCORE | Niedrig | nein | ja | ja | Ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENGAGE:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, somit war den Prüfärzten und den Studienteilnehmern die Gruppenzuteilung nicht bekannt. Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UE), die im Verlauf der primären Behandlungsphase aufgetreten sind, wurde die Sicherheitspopulation (Safety-Set) herangezogen, die identisch mit FAS ist. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden.

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es sind keine sonstigen Aspekte bekannt, die das Verzerrungspotential erhöht haben könnten.

Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse ergeben sich abschließend keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

ENCORE:

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Gruppenzuteilung war bekannt und die Auswertung des Endpunkts basiert auf dem Bericht bzw. dem Nachweis unerwünschter Ereignisse durch den Patienten bzw. den behandelnden Arzt. Eine Verzerrung bezüglich der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

Als primäre Studienpopulation wurde das Per Protocol Set (PPS) gewählt. Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UE), die im Verlauf der primären Behandlungsphase aufgetreten sind, wurde die Sicherheitspopulation (Safety-Set) herangezogen, die identisch mit FAS ist. Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Im Rahmen dieses Dossiers werden die Ergebnisse beider Populationen dargestellt. Weiterhin werden die Ergebnisse der gemäß Fachinformation

behandelten Patienten (IMs und EMs), die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, aufgezeigt und diskutiert (SP 100 mg BID).

Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es ist kein sonstiger Aspekt bekannt, der das Verzerrungspotential erhöht haben könnte.

Das Verzerrungspotential der Auswertung der unerwünschten Ereignisse wird abschließend als hoch eingestuft, da aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung Dauer (RCT- Behandlungsphase) Population | ENGAGE 39 Wochen Safety Set | | ENCORE 52 Wochen Safety Set | | ENCORE 52 Wochen SP 100mg BID ^a | |
|--|--|-------------------|---|---------------|--|---------------|
| | Eliglustat (N=20) | Plazebo (N=20) | Eliglustat (N=106) | ERT (N=53) | Eliglustat (N=34) | ERT (N=53) |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 18 (90) | 14 (70) | 97 (92) | 42 (79) | 33 (97) | 42 (79) |
| RR [95 % KI] p-Wert 1/RR [95% KI] | 1,29 [0,93;1,77] 0,235 | | 1,15 [0,99; 1,34] 0,0409 0,87 [0,75; 1,01] | | 1,22 [1,05; 1,42] 0,0242 0,82 [0,70; 0,95] | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 3,86 [0,67;22,11] 0,235 | | 2,82 [1,09; 7,32] 0,0409 | | 8,64 [1,06;70,39] 0,0242 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,2 [-0,04;0,44] 0,114 | | 0,12 [0,00; 0,24] 0,0279 | | 0,18 [0,06; 0,30] 0,0187 | |
| Mit der Therapie assoziierte UE | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 8 (40) | 9 (45) | 40 (38) | 6 (11) | 12 (35) | 6 (11) |
| RR [95 % KI] p-Wert 1/RR [95% KI] | 0,89 [0,43;1,83] 1 | | 3,33 [1,51; 7,36] 0,0004 0,30 [0,14; 0,66] | | 3,12 [1,29; 7,52] 0,0131 0,32 [0,13; 0,77] | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 0,81 [0,23;2,86] 1 | | 4,75 [1,86;12,11] 0,0004 | | 4,27 [1,42;12,88] 0,0131 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | -0,05 [-0,36;0,26] 0,749 | | 0,26 [0,14; 0,39] 0,0005 | | 0,24 [0,06; 0,42] 0,0071 | |
| Nicht mit der Therapie assoziierte UE | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 18 (90) | 14 (70) | 96 (91) | 41 (77) | 33 (97) | 41 (77) |
| RR [95 % KI] p-Wert 1/RR [95% KI] | 1,29 [0,93;1,77] 0,235 | | 1,17 [1,00; 1,37] 0,0293 0,85 [0,73; 1,00] | | 1,25 [1,07; 1,47] 0,0131 0,80 [0,68; 0,93] | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 3,86 [0,67;22,11] 0,235 | | 2,81 [1,12; 7,02] 0,0293 | | 9,66 [1,19;78,16] 0,0131 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,2 [-0,04;0,44] 0,114 | | 0,13 [0,01; 0,26] 0,0230 | | 0,20 [0,07; 0,32] 0,0119 | |
| Leichte UE | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 16 (80) | 14 (70) | 94 (89) | 37 (70) | 32 (94) | 37 (70) |
| RR [95 % KI] p-Wert 1/RR [95%-KI] | 1,14 [0,8;1,64] 0,716 | | 1,27 [1,05; 1,54] 0,0070 0,79 [0,65; 0,95] | | 1,35 [1,11; 1,64] 0,0066 0,74 [0,61; 0,90] | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 1,71 [0,4;7,34] 0,716 | | 3,39 [1,46; 7,84] 0,0070 | | 6,92 [1,48; 32,41] 0,0066 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,1 [-0,17;0,37] 0,465 | | 0,19 [0,05; 0,33] 0,0032 | | 0,24 [0,10; 0,39] 0,0063 | |
| Mittelschwere UE | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 15 (75) | 6 (30) | 49 (46) | 19 (36) | 14 (41) | 19 (36) |
| RR [95 % KI] p-Wert 1/RR [95% KI] | 2,5 [1,22; 5,11] 0,01 0,40 [0,20; 0,82] | | 1,29 [0,85; 1,95] 0,2371 | | 1,15 [0,67; 1,97] 0,6556 | |

| Studienbezeichnung Dauer (RCT- Behandlungsphase) Population | ENGAGE 39 Wochen Safety Set | | ENCORE 52 Wochen Safety Set | | ENCORE 52 Wochen SP 100mg BID ^a | |
|--|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------|--|---------------|
| | Eliglustat (N=20) | Plazebo (N=20) | Eliglustat (N=106) | ERT (N=53) | Eliglustat (N=34) | ERT (N=53) |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 7 [1,74;28,17] 0,01 | | 1,54 [0,78; 3,03] 0,2371 | | 1,25 [0,52; 3,03] 0,6556 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,45 [0,17;0,73] 0,004 | | 0,10 [-0,06; 0,26] 0,2125 | | 0,05 [-0,16; 0,26] 0,6173 | |
| Schwere UE | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 0 | 0 | 13 (12) | 4 (8) | 1 (3) | 4 (8) |
| RR [95 % KI] p-Wert | | | 1,63 [0,56; 4,74] 0,4271 | | 0,39 [0,05; 3,34] 0,6443 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | | | 1,71 [0,53; 5,53] 0,4271 | | 0,37 [0,04; 3,47] 0,6443 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | | | 0,05 [-0,05; 0,14] 0,3642 | | -0,05 [-0,14; 0,04] 0,3678 | |
| UE, die zum Studienabbruch führen | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 0 | 0 | 2 (2) | 1 (2) | 0 | 1 (2) |
| RR [95 % KI] p-Wert | | | 1,00 [0,09; 10,78] 1 | | NA [NA; NA] 1,0000 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | | | 1,00 [0,09; 11,28] 1 | | NA [NA; NA] 1,0000 | |
| Peto-OR [95%-KI] p | | | | | 0,19 [0,003; 10,76] 0,4232 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | | | 0,00 [-0,04; 0,04] 1 | | -0,02 [-0,06; 0,02] 0,4205 | |
| Als MEOI klassifizierte UE | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 0 (0) | 1 (5) | 6 (6) | 0 (0,0) | 2 (6) | 0 |
| RR [95 % KI] p-Wert | NA [NA; NA] 1 | | NA [NA; NA] 0,1796 | | NA [NA; NA] 0,1500 | |
| Peto-OR [95% KI] p | 0,14 [0,003; 6,82] 0,3173 | | 4,71 [0,84; 26,41] 0,0784 | | 13,32 [0,76; 231,8] 0,0757 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | -0,05 [-0,15;0,05] 0,311 | | 0,06 [-0,01; 0,12] 0,0774 | | 0,06 [-0,02; 0,14] 0,0740 | |
| <p>RCT: Randomized Controlled Trial; N: Patientenzahl der Sicherheitspopulation (safety set); SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (bis in die); n: Patienten mit unerwünschtem Ereignis; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko (Risk Ratio); OR: Odds Ratio; RD: Absolute Risikoreduktion; MEOI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Medical Event of Interest); UE: Unerwünschte Ereignisse, die im Behandlungszeitraum aufgetreten sind; Peto-OR: Peto-Odds Ratio bestimmt nach Yusuf S, Peto R (1985) [53]</p> <p>p-Werte berechnet mit Fisher's exaktem Test mit Ausnahme der p-Werte zu Peto-OR</p> <p>^aSubpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden</p> | | | | | | |

Zur Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UE), die im Verlauf der primären Behandlungsphase aufgetreten sind, wurde die Sicherheitspopulation (Safety-Set) herangezogen, die identisch mit dem FAS ist. Die meisten unerwünschten Ereignisse sind von leichter und vorübergehender Natur [3].

Bei 18 Eliglustat-behandelten Patienten der Studie ENGAGE ist mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten, davon wurde bei 8 Patienten eine Assoziation mit der Therapie durch den Prüfarzt vermutet. Bei Placebo-behandelten Patienten wurde bei 14 Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis gemeldet, bei neun Patienten wurde eine

Assoziation mit der Therapie vermutet. Zwischen den Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Bei der Klassifizierung der UE in leichte, mittelschwere und schwere unerwünschte Ereignisse sind in der Studie ENGAGE mittelschwere UE bei mehr Eliglustat-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo aufgetreten. Dieser Effekt war statistisch signifikant (RR: 2,5; 95 % KI [1,22; 5,11]; p-Wert = 0,01). Es traten in keiner Behandlungsgruppe UE auf, die zum Studienabbruch führten. Bei einem Patient der Placebo-Gruppe trat eine nicht schwerwiegende ventrikuläre Tachykardie als UE von besonderem Interesse (MEOI) auf. Bei Eliglustat-Patienten traten keine MEOIs auf.

Im Rahmen der Studie ENCORE berichteten signifikant mehr Eliglustat-behandelte Studienteilnehmer unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Imiglucerase-behandelte Patienten. Diese Tendenz ist sowohl für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse als auch für die UE, bei denen eine Assoziation mit der Therapie durch den Prüfarzt vermutet wurde (RR: 3,33; 95 % KI [1,51; 7,36]; p-Wert = 0,0004), ableitbar.

Drei Patienten der Eliglustat-Gruppe in der Studie ENCORE und ein Imiglucerase-behandelter Patient haben die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig abgebrochen. Insgesamt trat bei fünf Patienten der Eliglustat-Gruppe mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (MEOI) auf, d. h. Arrhythmien oder eine Synkope jeglicher Ursache. Die aufgetretenen Synkopen waren mit Risikofaktoren wie einer Blutentnahme, Nahrungsverzicht oder Schmerzen verbunden. Die aufgetretenen Arrhythmien konnten ausschließlich als passagere atrioventrikulärer Block Grad I (AV-Block I°) identifiziert werden und hatten keine klinische Relevanz. Für die Subgruppe, die gemäß Fachinformation mit zweimal pro Tag 100 mg Eliglustat behandelt wurde, ergeben sich vergleichbare Ergebnisse.

Zusammenfassend betrachtet handelte es sich bei den unerwünschten Ereignissen vorwiegend um Ereignisse von leichter und vorübergehender Natur, die bei der Studie ENGAGE bei keinem therapienaiven Patienten und bei der Studie ENCORE bei 3 % der vorbehandelten Patienten zum Studienabbruch führten.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung Dauer (RCT- Behandlungsphase) Population | ENGAGE 39 Wochen Safety Set | | ENCORE 52 Wochen Safety Set | | ENCORE 52 Wochen SP 100mg BID ^a | |
|--|-----------------------------------|-------------------|--|---------------|--|---------------|
| | Eliglustat (N=20) | Placebo (N=20) | Eliglustat (N=106) | ERT (N=53) | Eliglustat (N=34) | ERT (N=53) |
| Therapieassoziierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 0 | 0 | 1 (1) | 0 | 0 | 0 |
| RR [95 % KI] p-Wert | | | NA [NA, NA] 1,0000 | | | |
| Peto-OR [95 % KI] p-Wert | | | 4,48 [0,07; 286,5] 0,4795 | | | |
| RD [95 % KI] p-Wert | | | 0,01 [-0,01; 0,03] 0,4781 | | | |
| Nicht mit der Therapie assoziierte SUE | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 0 | 0 | 10 (9,4) | 0 | 4 (11,8) | 0 |
| RR [95 % KI] p-Wert | | | NA [NA, NA] 0,0314 | | NA [NA, NA] 0,0208 | |
| Peto-OR [95%-KI] p 1/Peto-OR [95%-KI] | | | 4,91 [1,27; 19,00] 0,0213 0,20 [0,05; 0,79] | | 14,17 [1,83; 109,5] 0,0110 0,07 [0,01; 0,55] | |
| RD [95 % KI] p-Wert | | | 0,09 [0,04; 0,15] 0,0209 | | 0,12 [0,01; 0,23] 0,0106 | |
| SUE, die zum Studienabbruch führen | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 0 | 0 | 1 (0,9) | 0 | 0 | 0 |
| RR [95 % KI] p-Wert | | | NA [NA, NA] 0,5527 | | | |
| Peto-OR [95 % KI] p-Wert | | | 4,48 [0,07; 286,5] 0,4795 | | | |
| RD [95 % KI] p-Wert | | | 0,02 [-0,01; 0,04] 0,3142 | | | |
| SUE (MEOIs) | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 0 | 0 | 2 (1,9) | 0 (0,0) | 0 | 0 |
| RR [95 % KI] p-Wert | | | NA [NA, NA] 1,0000 | | | |
| Peto-OR [95 % KI] p-Wert | | | 4,52 [0,24; 86,39] 0,3158 | | | |
| RD [95 % KI] p-Wert | | | 0,01 [-0,01; 0,03] 0,4781 | | | |
| Todesfälle | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RCT: Randomized Controlled Trial; N: Patientenzahl der Sicherheitspopulation (safety set); SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (bis in die); n: Patienten mit unerwünschtem Ereignis; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko (Risk Ratio); OR: Odds Ratio; RD: Absolute Risikoreduktion; MEOI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Medical Event of Interest); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die im Behandlungszeitraum aufgetreten sind; Peto-OR: Peto-Odds Ratio bestimmt nach Yusuf S, Peto R (1985) [53] p-Werte berechnet mit Fisher's exaktem Test mit Ausnahme der p-Werte zu Peto-OR ^a Subpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden | | | | | | |

Im Verlauf der Studie ENGAGE sind keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und keine Todesfälle aufgetreten.

In der Studie ENCORE sind keine Todesfälle aufgetreten. In der Eliglustat-Gruppe sind bei elf Patienten (10 %) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten. Bei zehn der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war kein kausaler Zusammenhang zur Therapie mit Eliglustat ableitbar. Im Vergleich zu Imiglucerase wurde ein Peto-OR=4,91 (95 % KI [1,27; 19,00]; p=0,0213) ermittelt. Bei lediglich einem Patienten wurde durch den Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang zur Therapie vermutet. Es handelte sich um eine hepatische, maligne Neubildung, die in Woche 52 im MRT nachgewiesen wurde. Bei einer retrospektiven Analyse der MRT-Ergebnisse konnte allerdings festgestellt werden, dass der Patient bereits in der MRT-Aufnahme aus der Screeningphase die beschriebene Neubildung aufwies. Ein Zusammenhang mit Eliglustat war retrospektiv daher nicht ableitbar.

Daneben hatte ein Patient in der Studie ENCORE, der schon im Vorfeld Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Diabetes, erhöhte Lipidwerte) aufwies, die Studie aufgrund eines Herzinfarkts vorzeitig abgebrochen.

Bei zwei Patienten in der Studie ENCORE ist eine Synkope als MEOI aufgetreten; diese waren allerdings mit Risikofaktoren wie einer Blutentnahme, Nahrungsverzicht oder Schmerzen verbunden.

Bei den gemäß Fachinformation behandelten Patienten (IMs und EMs) der Studien ENCORE, die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurden, traten keine mit der Therapie assoziierten SUE, keine SUE, die zum Studienabbruchführten und keine SUE von besonderem Interesse (MEOI) auf. Auch zeigten sich bei der SP 100mg BID keine Abweichungen bei nicht mit der Therapie assoziierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Bei mit Enzymersatztherapie vorbehandelten Studienteilnehmern der Studie ENCORE, die zu Imiglucerase randomisiert wurden, sind keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (MedDRA SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung Dauer (RCT- Behandlungsphase) Population | ENGAGE 39 Wochen Safety Set | | ENCORE 52 Wochen Safety Set | | ENCORE 52 Wochen SP 100mg BID ^a | |
|---|-----------------------------------|-------------------|--|---------------|--|---------------|
| | Eliglustat (N=20) | Placebo (N=20) | Eliglustat (N=106) | ERT (N=53) | Eliglustat (N=34) | ERT (N=53) |
| Infektionen (MedDRA SOC: Infections and infestations) | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 9 (45) | 9 (45) | 59 (56) | 19 (36) | 20 (59) | 19 (36) |
| RR [95 % KI] p-Wert 1/RR [95%-KI] | 1 [0,5; 1,98] 1 | | 1,55 [1,04; 2,31] 0,02 0,64 [0,43; 0,96] | | 1,64 [1,04; 2,59] 0,047 0,61 [0,39; 0,96] | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 1 [0,29; 3,48] 1 | | 2,25 [1,14; 4,43] 0,02 | | 2,56 [1,06; 6,19] 0,047 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0 [-0,31; 0,31] 1 | | 0,2 [0,04; 0,36] 0,018 | | 0,23 [0,02; 0,44] 0,036 | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (MedDRA SOC: Gastrointestinal disorders) | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 9 (45) | 8 (40) | 57 (54) | 9 (17) | 24 (71) | 9 (17) |
| RR [95 % KI] p-Wert 1/RR [95%-KI] | 1,12 [0,55; 2,32] 1 | | 3,17 [1,70; 5,89] <0,001 0,32 [0,17; 0,59] | | 4,16 [2,21; 7,83] <0,001 0,24 [0,13; 0,45] | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 1,23 [0,35; 4,31] 1 | | 5,69 [2,52; 12,81] 0 | | 11,73 [4,19; 32,83] 0 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,05 [-0,26; 0,36] 0,749 | | 0,37 [0,23; 0,51] 0 | | 0,54 [0,35; 0,72] 0 | |
| Erkrankungen des Nervensystems (MedDRA SOC: Nervous system disorders) | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 11 (55) | 6 (30) | 37 (35) | 5 (9) | 9 (26) | 5 (9) |
| RR [95 % KI] p-Wert 1/RR [95%-KI] | 1,83 [0,84; 3,99] 0,2 | | 3,7 [1,54; 8,86] 0,001 0,27 [0,11; 0,65] | | 2,81 [1,03; 7,66] 0,07 0,36 [0,13; 0,97] | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 2,85 [0,78; 10,47] 0,2 | | 5,15 [1,89; 14,05] 0,001 | | 3,46 [1,05; 11,42] 0,07 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,25 [-0,05; 0,55] 0,11 | | 0,25 [0,13; 0,37] 0,001 | | 0,17 [0; 0,34] 0,035 | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (MedDRA SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders) | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 9 (45) | 6 (30) | 41 (39) | 16 (30) | 11 (32) | 16 (30) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 1,5 [0,66; 3,43] 0,514 | | 1,28 [0,8; 2,06] 0,381 | | 1,07 [0,57; 2,02] 1 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 1,91 [0,52; 7,01] 0,514 | | 1,46 [0,72; 2,95] 0,381 | | 1,11 [0,44; 2,8] 1 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,15 [-0,15; 0,45] 0,327 | | 0,08 [-0,07; 0,24] 0,293 | | 0,02 [-0,18; 0,22] 0,831 | |
| RCT: Randomized Controlled Trial; N: Patientenzahl der Sicherheitspopulation (safety set); SP: Subpopulation; BID: zweimal pro Tag (bis in die); n: Patienten mit unerwünschtem Ereignis; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko (Risk Ratio); OR: Odds Ratio; RD: Absolute Risiko Reduktion (Risk Difference); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: System Organ Class p-Werte berechnet mit Fisher's exaktem Test ^a Subpopulation mit Patienten, die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden | | | | | | |

Den hier dargestellten vier MedDRA Systemorganklassen (SOC) konnten die meisten berichteten unerwünschten Ereignisse zugeordnet werden. Dies sind Infektionen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen.

Im Rahmen der Studie ENGAGE mit therapienaiven Studienteilnehmern wurden keine signifikanten Unterschiede in den vier SOC-Klassen zwischen den Behandlungsgruppen (Eliglustat versus Placebo) nachgewiesen.

Im Verlauf der Studie ENCORE berichteten zu Eliglustat randomisierte Studienteilnehmer im Vergleich zur Imiglucerase-Gruppe insgesamt mehr unerwünschte Ereignisse, die den vier SOC-Klassen zugeordnet werden können. Bei der gesamten Studienpopulation ist unter Eliglustat das Risiko eine Infektion (RR: 1,55; 95 % KI [1,04; 2,31]; p-Wert = 0,02), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR: 3,17; 95 % KI [1,7; 5,89]; p-Wert < 0,001) oder Erkrankungen des Nervensystems (RR: 3,7; 95 % KI [1,54; 8,86]; p-Wert = 0,001) zu erleiden signifikant höher als bei den zu Imiglucerase randomisierten Studienteilnehmern. Auch die berechneten Odds Ratios und absolute Risikoreduktionen zeigten signifikante Ergebnisse.

In Bezug auf die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ konnten in der Studie ENCORE keine signifikanten Unterschiede zwischen Eliglustat und Imiglucerase nachgewiesen werden.

Für die Subgruppe, die gemäß Fachinformation behandelt wurde, können keine wesentlichen Unterschiede zu den Ergebnissen der gesamten Safety-Population von ENCORE abgeleitet werden.

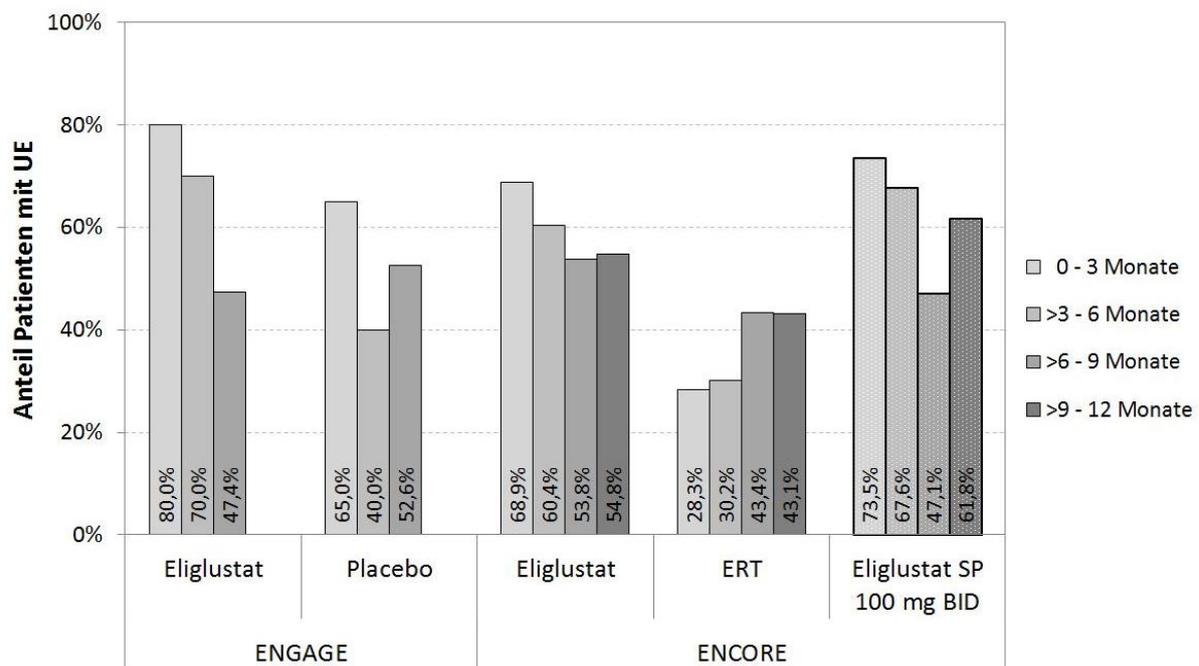


Abbildung 4-17: Anteil Studienteilnehmer mit unerwünschten Ereignissen im Zeitverlauf (primäre Behandlungsphase)

Weiterhin wurden Analysen durchgeführt, welche den Anteil Patienten mit unerwünschten Ereignissen im Rahmen der primären Behandlungsphase im Zeitverlauf abbilden (Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18). Der Anteil der Eliglustat-Patienten, die unerwünschte Ereignisse berichten, nimmt im Zeitverlauf ab. Unerwünschte Ereignisse treten vor allem in den ersten drei Monaten auf. Dieser Effekt wird besonders bei den therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen deutlich (Abbildung 4-22). Während in den ersten 3 Monaten bei einem Anteil von 35 % (ENGAGE) bzw. 23,6 % (ENCORE) der Eliglustat-Patienten Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse auftraten, sind in den nachfolgenden 3 Monaten jeweils lediglich 15 % (ENGAGE) bzw. 10,4 % (ENCORE) der Eliglustat-Patienten betroffen. In der Subgruppe mit 100 mg 2 BID kann eine vergleichbare Tendenz abgeleitet werden.

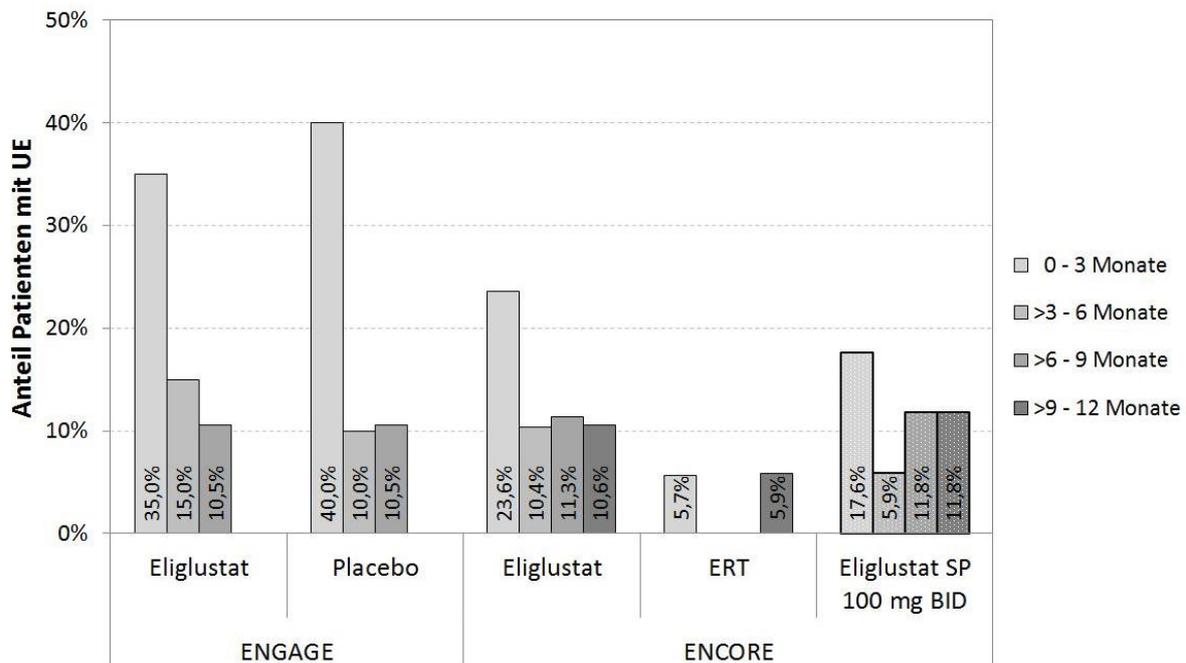


Abbildung 4-18: Anteil Studienteilnehmer mit Therapie assoziierten unerwünschten Ereignissen im Zeitverlauf (primäre Behandlungsphase)

Zusammenfassend sind mehr unerwünschte Ereignisse unter einer Behandlung mit Eliglustat aufgetreten. Dieser Effekt konnte in der Studie ENCORE nachgewiesen werden. Bei der Studie ENCORE handelt es sich um eine offene Studie, so dass ein hohes Verzerrungspotential in diesem patientenbezogenen Endpunkt vorliegt.

Hinzu kommt, dass alle Studienteilnehmer gemäß Einschlusskriterien mindestens drei Jahre (im Durchschnitt fast zehn Jahre) mit Enzyersatztherapie vorbehandelt waren, so dass von einer Gewöhnung an die Enzyersatztherapie ausgegangen werden kann. Bei den zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmern wurde mit Studienbeginn eine Therapieumstellung vollzogen. Es traten vor allem in den ersten drei Monate verstärkt unerwünschte Ereignisse auf, deren Anzahl sich im weiteren Studienverlauf der ENGAGE als auch ENCORE reduzierte (vgl. Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18).

Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren von leichter und vorübergehender Natur [2]. Die Studienteilnehmer maßen den aufgetretenen unerwünschten Ereignisse offensichtlich keine gravierende Bedeutung bei, da fast alle nach der primären Studienphase die Therapie mit Eliglustat in der nicht randomisierten Langzeitphase weiterführten (ENGAGE, n = 19 und ENCORE, n = 101). Die Studienteilnehmer der ENGAGE, die zu Placebo randomisiert wurden, und die Studienteilnehmer der ENCORE, die zu Imiglucerase randomisiert waren, konnten nach der primären Behandlungsphase auf Wunsch zu Eliglustat wechseln. Diese Option wurde von fast allen Studienteilnehmern in Anspruch genommen (ENGAGE, n = 20 (100 %) und ENCORE, n = 51 (96 %)) [55]. Dies unterstreicht die hohe Akzeptanz von Eliglustat durch die Studienteilnehmer, welches als orale Verabreichungsform eine leicht zu

handhabende Alternative zu der bis dato ausnahmslos verwendeten invasiven Enzyersatztherapie bietet. Das Verhalten der Studienteilnehmer bestätigt zudem die Einschätzung der Europäischen Zulassungsbehörde, dass die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse vorwiegend von leichter und vorübergehender Natur waren.

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

Es wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Es werden im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers die im Studienprotokoll der Studien ENCORE und ENGAGE a priori definierten Subgruppenanalysen dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht
- Unerwünschte Ereignisse nach Alter (Split am Median der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Einnahme der ersten Prüfmedikation)

Weitere post-hoc definierte Subgruppenanalysen werden im Rahmen des Dossiers nicht dargestellt (zur Begründung vgl. Abschnitt 4.2.5.5).

Weiterhin wurde keine Metaanalyse der dargestellten Ergebnisse der Studien ENCORE und ENGAGE durchgeführt. Die Studien sind weder methodisch (unterschiedliche Studiendauer) noch medizinisch (unterschiedliche Patientenpopulation, unterschiedliche Vergleichsintervention) vergleichbar, so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse als nicht sinnvoll erachtet wird.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Geschlecht) aus RCT

| Studie; t; Population | ENGAGE; 39 Wochen; Safety Set | | | | ENCORE; 52 Wochen; Safety Set | | | |
|--|-------------------------------|---------|----------------------------|--------|-------------------------------|---------|-------------------------------|---------|
| Unerwünschte Ereignisse | Elig | Pbo | Elig | Pbo | Elig | ERT | Elig | ERT |
| Geschlecht | männlich | | weiblich | | männlich | | weiblich | |
| N | 8 | 12 | 12 | 8 | 47 | 25 | 59 | 28 |
| Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 7 (88) | 10 (83) | 11 (92) | 4 (50) | 43 (91) | 18 (72) | 54 (92) | 24 (86) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 1,05 [0,73;1,51] 1 | | 1,83 [0,9;3,74] 0,109 | | 1,27 [0,98; 1,65] 0,0407 | | 1,07 [0,90; 1,27] 0,4608 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 1,4 [0,11;18,62] 1 | | 11 [0,93;130,33] 0,109 | | 4,18 [1,09;16,06] 0,0407 | | 1,80 [0,44; 7,30] 0,4608 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,04 [-0,27;0,35] 0,798 | | 0,42 [0,04;0,8] 0,035 | | 0,19 [0,00; 0,39] 0,0286 | | 0,06 [-0,09; 0,21] 0,4057 | |
| Heterogenität, p-Wert | 0,2513 | | | | 0,3928 | | | |
| Infektionen | | | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 4 (50) | 6 (50) | 5 (42) | 3 (38) | 24 (51) | 7 (28) | 35 (59) | 12 (43) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 1 [0,41;2,45] 1 | | 1,11 [0,36;3,4] 1 | | 1,82 [0,92; 3,63] 0,0812 | | 1,38 [0,86; 2,23] 0,1727 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 1 [0,17;5,98] 1 | | 1,19 [0,19;7,46] 1 | | 2,68 [0,94; 7,62] 0,0812 | | 1,94 [0,78; 4,84] 0,1727 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0 [-0,45;0,45] 1 | | 0,04 [-0,39;0,48] 0,852 | | 0,23 [0,00; 0,46] 0,0599 | | 0,16 [-0,06; 0,39] 0,1500 | |
| Heterogenität, p-Wert | 0,8939 | | | | 0,6485 | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 3 (38) | 4 (33) | 6 (50) | 4 (50) | 22 (47) | 5 (20) | 35 (59) | 4 (14) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 1,12 [0,34;3,74] 1 | | 1 [0,41;2,45] 1 | | 2,34 [1,01; 5,43] 0,0399 | | 4,15 [1,64;10,54] <0,0001 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 1,2 [0,19;7,77] 1 | | 1 [0,17;5,98] 1 | | 3,52 [1,13;10,95] 0,0399 | | 8,75 [2,69;28,45] <0,0001 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,04 [-0,39;0,47] 0,848 | | 0 [-0,45;0,45] 1 | | 0,27 [0,06; 0,48] 0,0253 | | 0,45 [0,27; 0,63] <0,0001 | |
| Heterogenität, p-Wert | 0,8901 | | | | 0,2733 | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 2 (25) | 3 (25) | 9 (75) | 3 (38) | 14 (30) | 3 (12) | 23 (39) | 2 (7) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 1 [0,21;4,71] 1 | | 2 [0,77;5,18] 0,168 | | 2,48 [0,79; 7,83] 0,1443 | | 5,46 [1,38;21,54] 0,0021 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 1 [0,13;7,89] 1 | | 5 [0,72;34,73] 0,168 | | 3,11 [0,80;12,10] 0,1443 | | 8,31 [1,80;38,37] 0,0021 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0 [-0,39;0,39] 1 | | 0,38 [-0,04;0,79] 0,094 | | 0,18 [-0,00; 0,36] 0,0907 | | 0,32 [0,16; 0,48] 0,0022 | |
| Heterogenität, p-Wert | 0,2610 | | | | 0,3403 | | | |

| Studie; t; Population | ENGAGE; 39 Wochen; Safety Set | | | | ENCORE; 52 Wochen; Safety Set | | | |
|--|-------------------------------|--------|-------------------------|--------|-------------------------------|--------|---------------------------|---------|
| Unerwünschte Ereignisse | Elig | Pbo | Elig | Pbo | Elig | ERT | Elig | ERT |
| Geschlecht | männlich | | weiblich | | männlich | | weiblich | |
| N | 8 | 12 | 12 | 8 | 47 | 25 | 59 | 28 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 4 (50) | 3 (25) | 5 (42) | 3 (38) | 13 (28) | 6 (24) | 28 (47) | 10 (36) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 2 [0,6;6,64] 0,356 | | 1,11 [0,36;3,4] 1 | | 1,15 [0,50; 2,66] 0,7867 | | 1,33 [0,76; 2,34] 0,3591 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 3 [0,45;20,15] 0,356 | | 1,19 [0,19;7,46] 1 | | 1,21 [0,40; 3,71] 0,7867 | | 1,63 [0,64; 4,11] 0,3591 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,25 [-0,17;0,67] 0,251 | | 0,04 [-0,39;0,48] 0,852 | | 0,04 [-0,17; 0,25] 0,7373 | | 0,12 [-0,10; 0,34] 0,3022 | |
| Heterogenität, p-Wert | 0,4923 | | | | 0,6907 | | | |
| <p>RCT: Randomized Controlled Trial; N: Patientenzahl der Sicherheitspopulation (safety set); n: Patienten mit unerwünschtem Ereignis; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko (Risk Ratio); OR: Odds Ratio; RD: Absolute Risikoreduktion; t: Dauer; SOC: System Organ Class</p> <p>Für den Vergleich der Behandlungen innerhalb der Subgruppen ist zu den relative Effektmaßen der p-Wert aus Fishers exaktem Test angegeben (zweiseitig), für die Risikodifferenz (RD) dagegen der p-Wert des zweiseitigen z-Tests.</p> <p>Zur Quantifizierung der Heterogenität wurde der Breslow-Day-Tests mit Tarone-Korrektur durchgeführt.</p> | | | | | | | | |

Bezüglich der Subgruppenanalysen nach Geschlecht ist weder in der Studie ENGAGE noch in der Studie ENCORE ein Hinweis für eine Effektmodifikation ableitbar.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Subgruppe Alter) aus RCT

| Studie; t; Population | ENGAGE; 39 Wochen; Safety Set | | | | ENCORE; 52 Wochen; Safety Set | | | |
|--|---|--------|----------------------------|--------|---|---------|------------------------------|---------|
| Unerwünschte Ereignisse | Elig | Pbo | Elig | Pbo | Elig | ERT | Elig | ERT |
| Alter ^a | ≤ 30,4 | | > 30,4 | | ≤ 36,9 | | > 36,9 | |
| N | 12 | 8 | 8 | 12 | 53 | 27 | 53 | 26 |
| Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 12 (100) | 6 (75) | 6 (75) | 8 (67) | 47 (89) | 20 (74) | 50 (94) | 22 (85) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 1,33 [0,89;1,99] 0,147 | | 1,12 [0,64;1,98] 1 | | 1,20 [0,94; 1,53] 0,1155 | | 1,11 [0,93; 1,33] 0,2097 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 14,0 ^b [0,77; 256,1] 0,0752 | | 1,5 [0,2;11,09] 1 | | 2,74 [0,82; 9,19] 0,1155 | | 3,03 [0,62;14,69] 0,2097 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,25 [-0,05;0,55] 0,068 | | 0,08 [-0,32;0,48] 0,69 | | 0,15 [-0,04; 0,33] 0,0940 | | 0,10 [-0,05; 0,25] 0,1530 | |
| Heterogenität, p-Wert | 0,1917 | | | | 0,9214 | | | |
| Infektionen | | | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 4 (33) | 4 (50) | 5 (63) | 5 (42) | 30 (57) | 7 (26) | 29 (55) | 12 (46) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 0,67 [0,23;1,92] 0,648 | | 1,5 [0,64;3,54] 0,65 | | 2,18 [1,11; 4,31] 0,0104 | | 1,19 [0,73; 1,92] 0,6323 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 0,5 [0,08;3,13] 0,648 | | 2,33 [0,37;14,61] 0,65 | | 3,73 [1,35;10,31] 0,0104 | | 1,41 [0,55; 3,62] 0,6323 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | -0,17 [-0,6;0,27] 0,456 | | 0,21 [-0,23;0,64] 0,361 | | 0,31 [0,09; 0,52] 0,0093 | | 0,09 [-0,15; 0,32] 0,4741 | |
| Heterogenität, p-Wert | 0,2410 | | | | 0,1677 | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 5 (42) | 2 (25) | 4 (50) | 6 (50) | 26 (49) | 4 (15) | 31 (58) | 5 (19) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 1,67 [0,42;6,59] 0,642 | | 1 [0,41;2,45] 1 | | 3,31 [1,29; 8,52] 0,0032 | | 3,04 [1,34; 6,90] 0,0015 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 2,14 [0,3;15,36] 0,642 | | 1 [0,17;5,98] 1 | | 5,54 [1,68;18,21] 0,0032 | | 5,92 [1,94;18,10] 0,0015 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,17 [-0,24;0,58] 0,444 | | 0 [-0,45;0,45] 1 | | 0,34 [0,15; 0,53] 0,0028 | | 0,39 [0,19; 0,59] 0,0010 | |
| Heterogenität, p-Wert | 0,5736 | | | | 0,9363 | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 5 (42) | 3 (38) | 6 (75) | 3 (25) | 15 (28) | 0 (0) | 22 (42) | 5 (19) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 1,11 [0,36;3,4] 1 | | 3 [1,04;8,65] 0,065 | | NA [NA; NA] 0,0016 | | 2,16 [0,92; 5,05] 0,0763 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 1,19 [0,19;7,46] 1 | | 9 [1,14;71,04] 0,065 | | 6,26 ^b [1,92; 20,38] 0,0023 | | 2,98 [0,97; 9,12] 0,0763 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | 0,04 [-0,39;0,48] 0,852 | | 0,5 [0,11;0,89] 0,028 | | 0,28 [0,16; 0,40] 0,0022 | | 0,22 [0,02; 0,42] 0,0498 | |

| Studie; t; Population | ENGAGE; 39 Wochen; Safety Set | | | | ENCORE; 52 Wochen; Safety Set | | | |
|---|-------------------------------|--------|----------------------------|--------|-------------------------------|--------|------------------------------|---------|
| Unerwünschte Ereignisse | Elig | Pbo | Elig | Pbo | Elig | ERT | Elig | ERT |
| Alter ^a | ≤ 30,4 | | > 30,4 | | ≤ 36,9 | | > 36,9 | |
| N | 12 | 8 | 8 | 12 | 53 | 27 | 53 | 26 |
| Heterogenität, p-Wert | 0,1472 | | | | 0,0780 | | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | | | | | | |
| Patienten, n (%) | 4 (33) | 3 (38) | 5 (62) | 3 (25) | 13 (25) | 5 (19) | 28 (53) | 11 (42) |
| RR [95 % KI] p-Wert | 0,89 [0,27;2,95] 1 | | 2,5 [0,82;7,64] 0,168 | | 1,32 [0,53; 3,33] 0,7777 | | 1,25 [0,75; 2,09] 0,4743 | |
| OR [95 % KI] p-Wert | 0,83 [0,13;5,4] 1 | | 5 [0,72;34,73] 0,168 | | 1,43 [0,45; 4,54] 0,7777 | | 1,53 [0,59; 3,94] 0,4743 | |
| RD [95 % KI] p-Wert | -0,04 [-0,47;0,39] 0,848 | | 0,38 [-0,04;0,79] 0,094 | | 0,06 [-0,13; 0,25] 0,5427 | | 0,11 [-0,13; 0,34] 0,3794 | |
| Heterogenität, p-Wert | 0,1880 | | | | 0,9312 | | | |
| RCT: Randomized Controlled Trial; N: Patientenzahl der Sicherheitspopulation (safety set); n: Patienten mit unerwünschtem Ereignis; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko (Risk Ratio); OR: Odds Ratio; RD: Absolute Risikoreduktion; t: Dauer; SOC: System Organ Class ^a Die Grenze beschreibt das Alter der ersten Einnahme der Studienmedikation und wurde auf Basis des Median (Studie) ermittelt. ^b Peto-OR: Peto-Odds Ratio bestimmt nach Yusuf S, Peto R (1985) [53] Für den Vergleich der Behandlungen innerhalb der Subgruppen ist zu den relative Effektmaßen mit Ausnahme von Peto-OR der p-Wert aus Fishers exaktem Test angegeben (zweiseitig), für die Risikodifferenz (RD) dagegen der p-Wert des zweiseitigen z-Tests. Zur Quantifizierung der Heterogenität wurde der Breslow-Day Tests mit Tarone-Korrektur durchgeführt. | | | | | | | | |

In ENCORE ist bei Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems ein Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffekts zwischen den Altersklassen erkennbar (Breslow-Day Test: $p = 0,0780$). Während in der Altersklasse $\leq 36,9$ Jahre 28% der Eliglustat-Patienten und kein ERT-Patient Erkrankungen des Nervensystems aufweisen (Fishers exakter Test $p = 0,0016$), sind es in der Altersklasse $> 36,9$ Jahre 42% der Eliglustat-Patienten und 19% der ERT-Patienten (Fishers exakter Test $p = 0,0763$).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Morbidität

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

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

Bezüglich der Knochenmarkinfiltration konnte bei Eliglustat-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung gezeigt werden (BMB-Punktzahl gesamt, LSMD: -1,1 Punkte; 95 % KI [-1,73; -0,39]; p-Wert = 0,0021). Dieser Effekt, der sich bereits nach 39 Behandlungswochen zeigte, kann als bedeutender Therapieerfolg gewertet werden. Zusätzlich wurde der Endpunkt Knochendichte untersucht. Eine klinisch relevante Verbesserung der Knochendichte ist erst nach drei bis fünf Jahren zu erwarten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Dementsprechend konnte nach 39 Wochen der primären Behandlungsphase keine signifikante Änderung im Vergleich zu Placebo abgeleitet werden.

Zusätzlich wurden die Schmerzen der Patienten mittels des Brief Pain Inventory (BPI) sowie das Ausmaß der Erschöpfung mit Hilfe der Fatigue Severity Scale (FSS) bestimmt. Beide Messinstrumente sind keine für Morbus Gaucher validierten Instrumente und wurden gewählt, weil bis dato aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine krankheitsspezifischen Instrumente zur Bestimmung der Symptomatik (Schmerzen und Fatigue) bei Morbus Gaucher Typ 1 zur Verfügung stehen. Außerdem wurden die Endpunkte nur an drei Messzeitpunkten (Basiswert, Woche 26 und 39 bzw. 52) erfasst. Eine Entwicklung der Symptome im Verlauf der Studie ist mit der gewählten Erhebung nicht abzubilden. Bezüglich der Schmerzen konnten demnach keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen nachgewiesen werden. Bei der Bestimmung der Fatigue wurde im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verschlechterung unter Eliglustat zum Messzeitpunkt nachgewiesen (LSMD: 0,7 Punkte; 95 % KI [0,02; 1,33]; p-Wert = 0,0434).

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

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

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

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

Unabhängig von der analysierten Studienpopulation kam es in der Studie ENCORE zu einem leichten Anstieg der Gesamtpunktzahl und der einzelnen Punktzahlen der ossären, hämatologischen und viszeralen Dimension des Schweregrad-Instruments GD1-DS3 bei Patienten der Eliglustat-Gruppe. Die unterschiedlichen, mittleren Behandlungsdifferenzen zwischen Eliglustat und Imiglucerase sind jedoch statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend wurde durch eine Behandlung mit Eliglustat bei Enzymersatztherapie vorbehandelten Patienten in der Studie ENCORE, welche die therapeutischen Ziele des Morbus Gaucher Typ 1 bereits erreicht haben, die Stabilität des Gesundheitszustands im Vergleich zu einer Therapie mit Imiglucerase aufrechterhalten.

Eine Interpretation der Ergebnisse zur Morbidität bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens ist in Abschnitt 4.4 dargestellt.

Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen SF-36 hinzugezogen. Es handelt sich dabei um einen generischen Fragebogen, der nicht spezifisch für Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 validiert wurde. Ein krankheitsspezifisches gesundheitsbezogenes Lebensqualitätsmessinstrument steht für Morbus Gaucher bis dato nicht zur Verfügung. Außerdem wurde die Lebensqualität lediglich an drei Messzeitpunkten (Basiswert, Woche 26 und 39 bzw. 52) erfasst. Eine Entwicklung der Lebensqualität im Verlauf der Studie ist mit dem gewählten Erhebungsdesigns nicht abzubilden.

Therapienaive Patienten der Studie ENGAGE zeigten nach 39 Behandlungswochen unabhängig von der Behandlungsgruppe leichte Veränderungen in den unterschiedlichen Dimensionen und den Summenskalen. Bei der körperlichen Funktionsfähigkeit kann ein

signifikanter Vorteil der Behandlung mit Eliglustat im Vergleich zu Placebo abgeleitet werden (LSMD: 13,2 Punkte; 95 % KI [0,45; 26,01]; p-Wert = 0,0110).

Mit Enzyersatztherapie vorbehandelte Studienteilnehmer der Studie ENCORE zeigten nach 52 Behandlungswochen unabhängig von der Behandlungsgruppe leichte Veränderungen in den unterschiedlichen Dimensionen und den Summenskalen. Bei der Auswertung der FAS-Population konnte ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Imiglucerase im Vergleich zu Eliglustat in der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung nachgewiesen werden (LSMD: -4,76 Punkte; 95 % KI [-9,10; -0,41]; p-Wert = 0,0320)²⁹.

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

Eine Interpretation der Ergebnisse zur Lebensqualität bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens ist in Abschnitt 4.4 dargestellt.

Sicherheit

Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter Eliglustat waren vorwiegend von leichter und vorübergehender Natur [2].

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

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

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

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

²⁹ Diese mittlere Behandlungsdifferenz war bei der Auswertung der PPS-Population und der SP 100 mg BID-Population nicht signifikant.

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

Weiterhin wurden Analysen durchgeführt, welche den Anteil Patienten mit unerwünschten Ereignissen im Rahmen der primären Behandlungsphase im Zeitverlauf abbilden (Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18). Der Anteil der zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmern, die unerwünschte Ereignisse berichten, nimmt im Zeitverlauf ab. Unerwünschte Ereignisse treten vor allem in den ersten drei Monaten auf. Dieser Effekt wird bei den therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen besonders deutlich (Abbildung 4-18). Während in den ersten drei Monaten bei einem Anteil von 35 % (ENGAGE) bzw. 23,6 % (ENCORE) der zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmern Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse auftraten, sind in den nachfolgenden 3 Monaten jeweils lediglich 15 % (ENGAGE) bzw. 10,4 % (ENCORE) der Eliglustat-Patienten betroffen. In der Subgruppe mit 100 mg BID kann eine vergleichbare Tendenz abgeleitet werden.

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

Im Vergleich der therapienaiven mit den mit Enzyersatztherapie vorgehandelten Studienteilnehmern zeigte sich ein deutlicher Unterschied. Therapienaive, verblindete Patienten der Studie ENGAGE zeigten überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich von Eliglustat zu Placebo.

Dagegen zeigten die mit Enzyersatztherapie vorbehandelten und zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmer der Studie ENCORE, die bezüglich der Gruppenzugehörigkeit nicht verblindet waren, mehr unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Imiglucerase-behandelten Studienteilnehmer.

Durch das offene Studiendesign der ENCORE liegt generell ein hohes Verzerrungspotential in diesem patientenbezogenen Endpunkt vor. Hinzu kommt, dass alle Studienteilnehmer gemäß Einschlusskriterien mindestens drei Jahre (im Durchschnitt fast zehn Jahre) mit der Enzyersatztherapie behandelt wurden, so dass von einer Gewöhnung an die Enzyersatztherapie ausgegangen werden kann. Dahingegen wurde bei den zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmern zu Studienbeginn eine Therapieumstellung vollzogen. Es traten vor allem in den ersten drei Monaten verstärkt unerwünschte Ereignisse auf, deren Anzahl sich im weiteren Studienverlauf der ENCORE reduzierte.

Der Wirkmechanismus der Substratreduktionstherapie bei Morbus Gaucher ist auf Seiten der Ärzte als auch der Patienten mit negativen Erwartungen in Bezug auf unerwünschte Ereignisse behaftet. Gemäß Fachinformation treten bei Miglustat unerwünschte Ereignisse des gastrointestinalen Systems (Diarrhoe, Blähungen) sowie Tremor, Bauchschmerzen, vermindertem Appetit und Gewichtsverlust sehr häufig auf, d. h. bei mehr als einem von 10 Patienten. Psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen und Schlaflosigkeit sowie neurologische Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie, Ataxie, Amnesie oder Parästhesie zählen ebenfalls zu häufigen Nebenwirkungen von Miglustat [56]. Mit diesem Wissen und einer sich daraus ergebenden erhöhten Aufmerksamkeit, insbesondere in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse, nahmen die zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmer die Therapie mit dem neuen Wirkstoff auf. Die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte konnten diese Einstellung erst nach und nach im Studienverlauf durch eigene Erfahrungen revidieren.

Am Ende der primären Studienphase maßen die Studienteilnehmer den aufgetretenen unerwünschten Ereignissen offensichtlich wenig Bedeutung bei, da die Studienteilnehmer der ENGAGE als auch der ENCORE nach der primären Studienphase die Therapie mit Eliglustat in der nicht randomisierten Langzeitphase fortsetzten (ENGAGE, n = 19 (95 %) und ENCORE, n = 101 (95 %)). Die Studienteilnehmer der ENGAGE, die zu Placebo randomisiert wurden, und die Studienteilnehmer der ENCORE, die zu Imiglucerase randomisiert waren, konnten nach der primären Behandlungsphase auf Wunsch zu Eliglustat wechseln. Diese Option wurde von fast allen Studienteilnehmern in Anspruch genommen (ENGAGE, n = 20 (100 %) und ENCORE, n = 51 (96 %)) [55]. Dies unterstreicht die hohe Akzeptanz von Eliglustat durch die Studienteilnehmer, welches als orale Verabreichungsform eine leicht zu handhabende Alternative zu der bis dato ausnahmslos verwendeten invasiven Enzyersatztherapie bietet. Das Verhalten der Teilnehmer der Studien ENGAGE als auch ENCORE bestätigt zudem die Einschätzung der Europäischen Zulassungsbehörde, dass die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse vorwiegend von leichter und vorübergehender Natur waren.

Eine Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens ist in Abschnitt 4.4 dargestellt.

Subgruppen

Bezüglich der Subgruppe Geschlecht konnte weder ein Beleg noch ein Hinweis für eine Effektmodifikation nachgewiesen werden. Ein Hinweis für eine Effektmodifikation ergab sich in der Studie ENCORE bei Erkrankungen des Nervensystems für die Subgruppen Alter \leq / $>$ 36,9 Jahre (Split am Median der Studienpopulation, Breslow-Day-Test: p = 0,0780).

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.5.**

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

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.5) |
|------------|--|
| <Studie 1> | |
| | |
| | |

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Es werden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es werden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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

Es werden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Es wurden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine nicht randomisierten vergleichenden Studien dargestellt.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es werden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Es werden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

Es werden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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

Es werden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Es werden im Rahmen dieses Nutzendossiers keine weiteren Untersuchungen dargestellt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es werden im Rahmen dieses Nutzendossiers zusammenfassend keine weiteren Unterlagen dargestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

Der Status als Orphan Drug ist insofern besonders, da bereits Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Gaucher Typ 1 zugelassen sind und darüber hinaus Velaglucerase alfa seit 2010 eine Orphan Drug Designation hält. Daher muss Eliglustat einen erheblichen Nutzen für Patienten dieser Erkrankung aufweisen, um den Orphan Drug Status zu erlangen [57]. Diesen erheblichen Nutzen hat der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Krankheiten (Committee for Orphan Medicinal Products, die COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur im Jahre 2007 durch die Vergabe der Orphan Designation bestätigt und sieht einen bedeutsamen Unterschied zwischen dem Wirkmechanismus von Eliglustat im Vergleich zu den bereits zugelassenen Arzneimitteln. Die Patienten können Eliglustat oral zu sich nehmen. Diese Verabreichungsform bietet eine leicht zu handhabende Alternative zu der bis dato ausnahmslos verwendeten Enzyersatztherapie, die zweiwöchentliche Infusionen erfordert [58]. Im Jahre 2010 erhielt Velaglucerase von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zusammen mit einer Orphan Drug Designation die Zulassung zur Langzeit-Enzyersatztherapie bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typs 1. Dennoch wurde für Eliglustat der Orphan Drug Status mit der europäischen Zulassung am 19.01.2015 bestätigt [2]. Somit setzte sich Eliglustat als orale Darreichungsform gegen die Orphan Drug Designation von Velaglucerase im gleichen Anwendungsgebiet durch.

Für den zusätzlichen datenbasierten Nachweis zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wurden zwei randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt, deren Methodik die internationalen Standards erfüllen und gemäß IQWiG, Allgemeine Methoden, dem höchsten Evidenzgrad bei der Rangordnung verschiedener Studienarten entsprechen [42].

Die Studie ENGAGE ist eine randomisierte, doppel-blinde, kontrollierte, multizentrische, multinationale, parallele Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat im Vergleich zu Placebo bei therapienaiven Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 untersucht. Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Die Studie ENCORE ist eine randomisierte, open-label, aktiv-kontrollierte, multizentrische, multinationale, parallele Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase bei mit Enzymersatztherapie vorbehandelten Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 untersucht. Es handelt sich hierbei um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene auf niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde unterschiedlich bewertet, da bei Endpunkten, die auf Angaben des Patienten beruhen, eine Verzerrung aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann.

Es wurden folgende, klinisch relevante Endpunkte untersucht und im Rahmen des Dossiers dargestellt:

| | |
|--|--|
| Morbidität | Milzvolumen |
| | Lebervolumen |
| | Hämoglobinspiegel |
| | Thrombozytenzahl |
| | Stabilität des Gesundheitszustandes |
| | Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden Score, BMB) |
| | Knochendichte (Bone Mineral Density, BMD) |
| | Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen (Morbus Gaucher Typ 1 (GD1)-spezifische Analysen) |
| | Schmerzen (Brief Pain Inventory, BPI) |
| | Fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS) |
| Schweregradklassifikation für Morbus Gaucher Typ 1 (GD1-DS3) | |
| Lebensqualität | Short Form Survey-36 (SF-36) |
| Sicherheit | Unerwünschte Ereignisse |

Es handelt sich bei allen dargestellten Endpunkten um patientenrelevante Endpunkte.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Cerdelga® ist für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) bestimmt, die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (poor metabolisers, PMs), intermediäre Metabolisierer (intermediate metabolisers, IMs) oder schnelle Metabolisierer (extensive metabolisers, EMs) sind [3].

Die folgende Tabelle 4-73 zeigt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrunde liegenden Ergebnisse gegenüber Placebo (ENGAGE) und Imiglucerase (ENCORE).

Sofern auf den jeweiligen Endpunkt anwendbar, wurde das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Konfidenzintervalle der dichotomen Effektmaße bestimmt. Bei einem nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Symptom (bzw. Folgekomplikation) und Nebenwirkungen wird ein Effekt als „beträchtlich“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,8 unterschreitet. Lagen stetige Effektmaße ohne validiertes Response-Kriterium vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertsdifferenzen eine

standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Die Berechnung von Hedges' g erfolgte dabei auf Grundlage der durchgeführten Kovarianzanalysen nach der Methode von Borenstein (2009) [1]. Nach einem Vorschlag von Cohen (1980) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen *kleinen* Effekt, 0,5 einen *mittleren* und 0,8 einen *großen* Effekt [59]. Dieser Vorschlag wurde von Rosenthal (1996) für standardisierte Mittelwertdifferenzen von 1,3 um die Definition eines *sehr großen* Effektes ergänzt [60]. Um diese Effektstärken auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu übertragen, wurde in Anlehnung an einen Vorschlag des IQWiG auf Grundlage des 95% KI zu Hedges' g folgendes Klassifikationsschema angewendet [42]:

| Das 95%-Konfidenzintervall zu Hedges' g... | Bewertung |
|---|---|
| schließt Werte im Bereich [-0,2 ; 0,2] nicht aus | kein relevanter Effekt |
| schließt Werte im Bereich [-0,2 ; 0,2] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,5 ; 0,5] | relevanter Effekt mit kleiner Effektstärke |
| schließt Werte im Bereich [-0,5 ; 0,5] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,8 ; 0,8] | relevanter Effekt mit mittlerer Effektstärke |
| schließt Werte im Bereich [-0,8 ; 0,8] aus, nicht aber Werte im Bereich [-1,3 ; 1,3] | relevanter Effekt mit großer Effektstärke |
| schließt Werte im Bereich [-1,3 ; 1,3] aus | relevanter Effekt mit sehr großer Effektstärke |

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat

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

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

| Bezeichnung des Endpunkts | Effektmaß [95 % KI] p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|----------------------------|--------------------------|
| <p>^aDie Aufrechterhaltung des stabilen Gesundheitszustands und die nachgewiesene Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu einer Therapie mit Imiglucerase wird als bedeutender Therapieerfolg interpretiert; die Datenlage lässt jedoch im Hinblick auf die frühe Nutzenbewertung keine Quantifizierung zu.</p> <p>^bEs wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen. Als Gründe hierfür können die eingeschlossenen Studienpopulationen (Patienten mit einer geringen Knochenbeteiligung, Patienten mit einem stabilisierten Gesundheitszustand) sowie die Dauer der Studie ENGAGE genannt werden. Somit ist der Zusatznutzen für den Endpunkt Knochendichte nicht quantifizierbar.</p> <p>^cZur Bestimmung der GD-1-spezifischen Analysen (Morbidität, Knochenkrise, Knochenschmerzen) wurden keine Effektschätzer berechnet, da die Patienten zur Baseline nur eine geringfügige Beeinträchtigung der Mobilität und durch Knochenschmerzen sowie keine Knochenkrisen aufwiesen. Somit lässt die Datenlage im Rahmen der vorliegenden Studien eine Quantifizierung des Zusatznutzens in Bezug auf die GD-1-spezifischen Analysen nicht zu.</p> <p>^dAuf Basis der verwendeten Fragebögen BPI, SF-36 und FSS kann aufgrund der fehlenden Validierung für die Erkrankung Morbus Gaucher Typ 1 lediglich eine Tendenz des Effekts von Eliglustat abgeleitet werden. Bezüglich der Fatigue (FSS) wurde zwar ein statistisch signifikanter Nachteil von Eliglustat im Rahmen der Studie ENGAGE nachgewiesen, unter Betrachtung des 95 % KI des Hedges'g wurde dieser Effekt als nicht relevant bewertet. Bezüglich des SF-36 zeigten sich unterschiedliche signifikante Effektrichtungen von Eliglustat, unter Betrachtung des 95 % KI des Hedges'g wurden diese Effekte als nicht relevant bewertet. Weiterhin kann bezüglich der Studie ENCORE eine Verzerrung aufgrund der nicht verblindeten Gruppenzuteilung und der Therapieumstellung der zu Eliglustat randomisierten Patienten nicht ausgeschlossen werden. Eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist daher nicht möglich.</p> <p>^eBezüglich der unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein heterogenes Bild. Verblindete Patienten zeigen keine vermehrt auftretenden unerwünschten Ereignisse (mit Ausnahme der mittelschweren UE) unter Eliglustat im Vergleich zu Placebo. Nicht verblindete Eliglustat-behandelte Patienten berichten im Vergleich zur ERT dagegen mehr unerwünschte Ereignisse. Bezüglich der dargestellten UE-Raten kann formal unter Bezugnahme der 95 % KI ein beträchtlicher Effekt abgeleitet werden. Eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin ist eine gewisse „Gewöhnung“ an eine bestehende und weiterzuführende Therapie (Imiglucerase) im Kontrollarm der Studie zu nennen. Dies wird vor allem bei der Betrachtung der Patienten mit UE im zeitlichen Verlauf deutlich. Somit ist der Zusatznutzen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht quantifizierbar.</p> | | |

Orphan Drug Status

Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Somit wird lediglich eine Bewertung des Ausmaßes (gering, beträchtlich, erheblich, nicht quantifizierbar) des Zusatznutzens erfolgen.

Interpretation der Ergebnisse zu Morbidität

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

Bezüglich der Knochenmanifestationen lagen ausschließlich stetige Effektmaße vor, so dass zur Bewertung der Relevanz die entsprechenden Hedges' g herangezogen wurden. Die Verbesserung der Knochenmarkinfiltration unter Eliglustat im Vergleich zu Placebo bei therapienaiven Studienteilnehmern der ENGAGE wurde als relevanter kleiner Effekt gewertet. Bei der Untersuchung der Knochendichte wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen. Gründe hierfür können die eingeschlossene Studienpopulation (Patienten mit einer geringen Knochenbeteiligung als Basiswert) sowie die kurze Dauer der Studie ENGAGE (verzögertes Ansprechen der Knochen aufgrund des vergleichsweise langsamen Knochenstoffwechsels) sein. Somit ist der Zusatznutzen für den Endpunkt Knochendichte nicht quantifizierbar. Daneben wurden die GD1-spezifischen Analysen (Mobilität, Knochenschmerzen, Knochenkrisen) deskriptiv erhoben, die keine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichten.

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

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

Die Wirkung von Eliglustat bei mit Enzyersatztherapie vorbehandelten Studienteilnehmern, die bereits zum Studieneinschluss einen stabilen Gesundheitszustand aufwiesen, wurde im Rahmen der Nicht-Unterlegenheitsstudie ENCORE im Vergleich zu Imiglucerase untersucht. Über einen Zeitraum von einem Jahr konnte unter einer Therapie mit Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase der stabile Gesundheitszustand aufrechterhalten und damit das primäre Studienziel erreicht werden. Die nachgewiesene Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Enzyersatztherapie mit Imiglucerase kann als bedeutender therapeutischer Effekt interpretiert werden, da die Enzyersatztherapie das fehlende Enzym ersetzt und auf diese Weise physiologisch über den gleichen Wirkmechanismus wie das körpereigene Enzym seine therapeutische Wirkung erzielt und so die ursächliche Pathophysiologie korrigiert sowie sekundäre Pathologien verhindert. Die Substratreduktionstherapie Eliglustat wirkt über einen völlig anderen Mechanismus, erzielt aber die gleiche Wirksamkeit.

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

Alle übrigen morbiditätsbezogenen Endpunkte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Eliglustat und Imiglucerase.

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

Interpretation der Ergebnisse zu Lebensqualität

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

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

Zusammenfassend wird bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Interpretation der Ergebnisse zu Sicherheit

Eliglustat-behandelte Patienten berichteten nicht schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse von leichter und vorübergehender Natur, wie Infektionen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems oder muskuläre Beschwerden. Im Behandlungsvergleich zeigte sich ein ambivalentes Bild. Therapienaive, verblindete Patienten

(ENGAGE) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo mit Ausnahme von unerwünschten Ereignissen, die als mittelschwer klassifiziert wurden. Dagegen zeigten signifikant mehr Eliglustat-behandelte Patienten, die für mindestens drei Jahre mit einer Enzyersatztherapie vorbehandelt und in Bezug auf Gruppenzugehörigkeit nicht verblindet waren (ENCORE), unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Imiglucerase-behandelten Patienten. Bei allen in Tabelle 4-73 dargestellten UE-Raten kann formal bei der Studie ENCORE unter Bezugnahme der 95 % KI ein beträchtlicher Effekt abgeleitet werden.

Die Unterschiede der Ergebnisse zwischen den Studien können verschiedene Ursachen haben, die im Rahmen dieses Dossiers diskutiert werden. Durch das offene Studiendesign von ENCORE liegt generell ein hohes Verzerrungspotential in diesem patientenbezogenen Endpunkt vor. Hinzu kommt, dass auch die Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe bereits mindestens drei Jahre (im Mittel 10 Jahre) mit der Enzyersatztherapie vorbehandelt waren, so dass eine Therapiegewöhnung vorlag. Unerwünschte Ereignisse, die seinerzeit bei Initiierung der Enzyersatztherapie aufgetreten sein könnten, sind bei allen Studienteilnehmern nach durchschnittlich fast zehn Jahren Enzyersatztherapie nicht mehr vorhanden. Dagegen erfuhren die Studienteilnehmer, die zu Eliglustat randomisiert wurden, eine Therapieumstellung auf ein neues Wirkprinzip. Es war zu erwarten, dass die Studienteilnehmer bei dieser Therapieumstellung ungewohnte Empfindungen und Reaktionen des Körpers wahrgenommen haben, die als unerwünschte Ereignisse interpretiert wurden. Dadurch ließe sich die Häufung unerwünschter Ereignisse in den ersten Monaten erklären, die sich im weiteren Studienverlauf reduzierte

Der Wirkmechanismus der Substratreduktionstherapie bei Morbus Gaucher ist auf Seiten der Ärzte als auch der Patienten mit negativen Erwartungen in Bezug auf unerwünschte Ereignisse behaftet. Gemäß Fachinformation treten bei Miglustat unerwünschte Ereignisse des gastrointestinalen Systems (Diarrhoe, Blähungen) sowie Tremor, Bauchschmerzen, vermindertem Appetit und Gewichtsverlust sehr häufig auf, d. h. bei mehr als einem von 10 Patienten. Psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen und Schlaflosigkeit sowie neurologische Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie, Ataxie, Amnesie oder Parästhesie zählen ebenfalls zu häufigen Nebenwirkungen von Miglustat [56]. Mit diesem Wissen und einer sich daraus ergebenden erhöhten Aufmerksamkeit, insbesondere in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse, nahmen die zu Eliglustat randomisierten Studienteilnehmer die Therapie mit dem neuen Wirkstoff auf. Die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte konnten diese Einstellung erst nach und nach im Studienverlauf durch eigene Erfahrungen revidieren.

Weniger als 2 % der mit Cerdelga behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen dauerhaft ab. [3]. Am Ende der primären Studienphase maßen die Studienteilnehmer den aufgetretenen unerwünschten Ereignissen offensichtlich wenig krankheitsrelevante Bedeutung bei, da fast alle Studienteilnehmer der ENGAGE als auch der ENCORE nach der primären Studienphase die Therapie mit Eliglustat in der nicht randomisierten Langzeitphase fortsetzten (ENGAGE, n = 19 (95 %) und ENCORE, n = 101 (95 %)). Die Studienteilnehmer der ENGAGE, die zu Placebo randomisiert wurden, und die Studienteilnehmer der ENCORE, die zu Imiglucerase randomisiert waren, konnten nach der

primären Behandlungsphase auf Wunsch zu Eliglustat wechseln. Diese Option wurde von fast allen Studienteilnehmern in Anspruch genommen (ENGAGE, n = 20 (100 %) und ENCORE, n = 51 (96 %) [55]). Dies unterstreicht die hohe Akzeptanz von Eliglustat durch die Studienteilnehmer, welches als orale Verabreichungsform eine leicht zu handhabende Alternative in einer Erstlinie zu der bis dato ausnahmslos verwendeten invasiven Enzyersatztherapie bietet. Das Verhalten der Teilnehmer der Studien ENGAGE als auch ENCORE bestätigt zudem die Einschätzung der Europäischen Zulassungsbehörde, dass die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse vorwiegend von leichter und vorübergehender Natur waren.

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulationen der Studien ENGAGE und ENCORE entsprechen im Allgemeinen der in Deutschland zu erwartenden Patientenpopulationen für Eliglustat. Es wird neu diagnostizierte Patienten geben, die sich bei Therapieinitiation für die orale Behandlungsoption entscheiden. Dieses Patientenkollektiv ist in der Studie ENGAGE umfassend abgebildet. Außerdem kann davon ausgegangen werden, dass einige mit der Enzyersatztherapie vorbehandelte Patienten eine orale Therapieoption bevorzugen, um der Invasivität der Infusionen und den Unannehmlichkeiten im Alltag, die mit der Verabreichung der ERT zusammenhängen, zu entgehen [51]. Daher werden nach Markteinführung von Eliglustat Patienten, die bereits mit einer ERT behandelt werden, zu einer Therapie mit Eliglustat wechseln. Dieser Wechsel bei Patienten, die bereits einen stabilen Gesundheitszustand aufweisen und diese Stabilität durch einen Wechsel der Therapie aufrechterhalten, ist in der Nicht-Unterlegenheitsstudie ENCORE abgebildet.

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

Abschließende Bewertung

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

einer oralen Therapieoption der Erstlinie führen die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der Bewertung nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---------------------------------|
| Erwachsene 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. | Beträchtlich |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurden keine nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen vorgelegt.

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

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

Nicht angezeigt.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005³⁰, Molenberghs 2010³¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006³²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006³³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

³⁰ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

³² Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³³ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht angezeigt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

| Bezeichnung | Synonym | Studienberichte | Studienregistereinträge | Publikationen |
|-------------|---------------|-----------------|-------------------------|---------------|
| ENGAGE | GZGD 02507 | [5, 54] | [45, 46] | [43] |
| ENCORE | GZGD 02607 | [6, 55] | [47, 48] | [44] |

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Borenstein M (2009): Effect sizes for continuous data. In: H. Cooper, L. V. Hedges, & J. C. Valentine (Eds.). The handbook of research synthesis and meta analysis (New York: Russell Sage Foundation.):221-35.
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.
3. Genzyme Europe B.V. (2015): Cerdelga[®] 84 mg (Eliglustat); Fachinformation. Stand: Januar 2015.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-025.
5. 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)
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. 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.
8. 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.
9. Weinreb N, Taylor J, Cox T, Yee J, vom Dahl S (2008): A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase. *American journal of hematology*; 83(12):890-5.
10. Niederau C, Haussinger D (2000): Gaucher's disease: a review for the internist and hepatologist. *Hepato-gastroenterology*; 47:984-97.
11. 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 – Ruxolitinib. Stand: 06.11.2014 [Zugriff: 19.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf.
12. 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.
13. 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.
14. Deegan PB, Cox TM (2012): Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective. *Drug design, development and therapy*; 6:81-106.
15. Grabowski GA, Kolodny EH, Neal J (2006): Chapter 146.1: Gaucher disease: phenotypic and genetic variation. In: Part 16: Lysosomal Disorders. Mc Graw Hill: The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease; 1-51.
16. 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.
17. Cox TM (2010): Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics : targets & therapy*; 4:299-313.
18. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. (2000): The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Archives of internal medicine*; 160(18):2835-43.

19. Goker-Alpan O (2011): Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future. *Molecular genetics and metabolism*; 104(4):438-47.
20. Poll LW, Willers R, Haussinger D, Modder U, vom Dahl S (2010): MRI bone marrow findings in 63 patients with type I Gaucher disease. *Ro Fo*; 182:S. 979-85.
21. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, et al. (2003): Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. *Radiology*; 229(2):554-61.
22. Robertson PL, Maas M, Goldblatt J (2007): Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. *AJR American journal of roentgenology*; 188(6):1521-8.
23. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N (1994): The diagnosis of osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*; 9(8):1137-41.
24. Khan A, Hangartner T, Weinreb NJ, Taylor JS, Mistry PK (2012): Risk factors for fractures and avascular osteonecrosis in type 1 Gaucher disease: a study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*; 27(8):1839-48.
25. Mikosch P (2011): Gaucher disease and bone. *Best practice & research Clinical rheumatology*; 25(5):665-81.
26. 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.
27. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC (1983): Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*; 17(2):197-210.
28. Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, et al. (1999): Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *Journal of pain and symptom management*; 18(3):180-7.
29. Cleeland CS, Ryan KM (1994): Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*; 23(2):129-38.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): IQWiG-Berichte - Nr. 160 Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 11.04.2013 [Zugriff: 09.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11_A13-06_Abirateronacetat_neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): IQWiG-Berichte - Nr. 198 Enzalutamid- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 28.11.2013 [Zugriff: 09.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-359/2013-11-28_A13-33_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
32. 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.

33. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989): The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*; 46(10):1121-3.
34. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue (2007): Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis and rheumatism*; 57(8):1348-57.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): IQWiG-Berichte - Nr. 239 Simeprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 28.08.2014 [Zugriff: 09.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-535/A14-18_Simeprevir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
36. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE (1993): The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical care*; 31(3):247-63.
37. Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*; 30(6):473-81.
38. Giraldo P, Solano V, Perez-Calvo JI, Giralto M, Rubio-Felix D (2005): Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Quality of life research*; 14(2):453-62.
39. 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.
40. 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.
41. Committee for proprietary medicinal products (CPMP) (2000): Points to consider on switching between superiority and non-inferiority Stand: 27.07.2000 [Zugriff: 12.11.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.pdf.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): Allgemeine Methoden Version 4.1. Stand: 28.11.2013 [Zugriff: 06.11.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
43. 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.
44. Cox T, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow T, Martins AM, et al. (2015): Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*:1-8.
45. Genzyme a Sanofi Company (2009): A Study of Eliglustat Tartrate (Genz-112638) in Patients With Gaucher Disease (ENGAGE) (NCT00891202). Stand des Eintrags: 22.08.2014. Zugriff: 22.01.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891202>
46. Genzyme Europe BV (2009): Gzgd02507 - 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 (2008-005222-37). URL:

- https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005222-37
47. Genzyme a Sanofi Company (2009): A Study of Eliglustat Tartrate (Genz-112638) in Patients With Gaucher Disease Who Have Reached Therapeutic Goals With Enzyme Replacement Therapy (ENCORE) (NCT00943111). Stand des Eintrags: 22.08.2014. Zugriff: 22.01.2015. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943111>
 48. Genzyme Europe BV (2009): Gzgd02607 - 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 (2008-005223-28). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005223-28
 49. Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, et al. (2009): A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. *Molecular genetics and metabolism*; 96(4):164-70.
 50. Meng Z, Turpault S (2013): Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Report - Genz-112638 - POH0395 - Pharmacokinetic/Efficacy Modeling for CYP2D6 Phenotype Guided Eliglustat Dosing.
 51. 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.
 52. Chan IS, Zhang Z (1999): Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics*; 55(4):1202-9.
 53. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P (1985): Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progress in cardiovascular diseases*; 27(5):335-71.
 54. Jouvin MH, Angell J, Ross L (2014): 78-Week Results Memo 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).
 55. Jouvin MH, Angell J, Ross L (2014): 104 Weeks Results Memo 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).
 56. Actelion Registration Ltd. (2002): Zavesca® (Miglustat); Fachinformation. Stand: November 2013 [Zugriff: 14.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 57. 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.
 58. 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.

59. Cohen J (1988): The t Test for Means. Chapter 2. In: Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed) Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum Associates. S. 19-74.
60. Rosenthal JA (1996): Qualitative descriptors of strength of association and effect size. Journal of Social Service Research; 21(4):37-59.
61. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association; 94(4):451-5.
62. Westendorp M (2013): Clinical Study Protocol: 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).
63. Kelly A (2013): Clinical Study Protocol: 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).
64. Genzyme Europe B.V. (2014): Study Operations Manual (SOM): 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).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 08.12.2010 | |
| Zeitsegment | 1980 to 2010 week 50 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Meglitinide/ | 848 |
| 2 | Nateglinide/ | 1686 |
| 3 | Repaglinide/ | 2118 |
| 4 | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti. | 1069 |
| 5 | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. | 32 |
| 6 | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn. | 2854 |
| 7 | or/1-6 | 3467 |
| 8 | Diabetes mellitus/ | 224164 |
| 9 | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ | 91081 |
| 10 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 379777 |
| 11 | or/8-10 | 454517 |
| 12 | (random* or double-blind*).tw. | 650136 |
| 13 | placebo*.mp. | 243550 |
| 14 | or/12-13 | 773621 |
| 15 | and/7,11,14 | 719 |

³⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-75: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 22.01.2015 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2015 January 22 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [61] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (random* or double-blind*).tw. | 980.534 |
| 2 | placebo*.mp. | 342.444 |
| 3 | 1 OR 2 | 1.154.264 |
| 4 | exp cerdelga/ | 71 |
| 5 | cerdelga*.mp. | 7 |
| 6 | exp eliglustat/ | 71 |
| 7 | eliglustat*.mp. | 88 |
| 8 | exp Genz-112638/ | 71 |
| 9 | Genz-112638.mp. | 42 |
| 10 | 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 | 111 |
| 11 | 3 AND 10 | 19 |

Tabelle 4-76: Bibliographische Literaturrecherche in Medline

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Medline | |
| Suchoberfläche | Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Ovid MEDLINE(R) Daily Update | |
| Datum der Suche | 22.01.2015 | |
| Zeitsegment | 1946 to 2015 January 21 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [61] | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | randomized controlled trial.pt. | 382.127 |
| 2 | randomized.mp. | 581.378 |
| 3 | placebo.mp. | 162.138 |
| 4 | 1 OR 2 OR 3 | 631.345 |
| 5 | cerdelga*.mp. | 1 |
| 6 | eliglustat*.mp. | 18 |
| 7 | exp eliglustat/ | 0 |
| 8 | Genz-112638*.mp. | 9 |
| 9 | Genz112638*.mp. | 0 |
| 10 | 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 | 18 |
| 11 | 4 AND 10 | 2 |

Tabelle 4-77: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | Cochrane Database | |
| Suchoberfläche | The Cochrane Library | |
| Datum der Suche | 22.01.2015 | |
| Zeitsegment | uneingeschränkt | |
| Suchfilter | limitiert auf trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central)) | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | eliglustat* | 10 |
| 2 | cerdelga* | 0 |
| 3 | Genz-112638* | 1 |
| 4 | Genz112638* | 0 |
| 5 | 1 OR 2 OR 3 OR 4 | 10 |
| 6 | Limit: In Trials | 6 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 08.12.2010 |
| Suchstrategie | (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| Treffer | 23 |

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

Tabelle 4-78: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | Clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 22.01.2015 |
| Suchstrategie | Eliglustat OR Genz-112638 OR Cerdelga |
| Treffer | 7 |
| | |
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search |
| Datum der Suche | 22.01.2015 |
| Suchstrategie | Eliglustat OR Genz-112638 OR Cerdelga |
| Treffer | 3 |
| | |
| Studienregister | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 22.01.2015 |
| Suchstrategie | Eliglustat OR Genz-112638 OR Cerdelga [in Intervention] |
| Treffer | 8 |
| | |
| Studienregister | PharmNet.Bund |
| Internetadresse | www.pharmnet-bund.de |
| Datum der Suche | 22.01.2015 |
| Suchstrategie | ?Eliglustat? [active substance] OR ?Genz-112638? [active substance] OR ?Eliglustat? [title] OR ?Genz-112638? [title] OR ?Cerdelga? [title] |
| Treffer | 1 |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurde keine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

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

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

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

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine Unterlagen aus weiteren Untersuchungen herangezogen.

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

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

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

| Nr. | ID | Ausgeschlossene Studie | Register | Ausschluss |
|-----|----------------|---|-----------------------------|-------------------|
| (1) | NCT00358150 | Genzyme a Sanofi Company (2006): A Study of the Efficacy and Safety of Eliglustat Tartrate (Genz-112638) in Type 1 Gaucher Patients (NCT00358150). Stand des Eintrags: 22.08.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358150 | Clinical Trials | E3 nicht erfüllt. |
| (2) | NCT01074944 | Genzyme a Sanofi Company (2010): A Study of Eliglustat Tartrate (Genz-112638) in Patients With Gaucher Disease to Evaluate Once Daily Versus Twice Daily Dosing (EDGE) (NCT01074944). Stand des Eintrags: 02.11.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074944 | Clinical Trials | E3 nicht erfüllt. |
| (3) | NCT01357811 | Genzyme a Sanofi Company (2011): A Phase 1 Study Evaluating Eliglustat's Effects on Pharmacokinetics, Safety & Tolerability of Digoxin in Healthy Adults (NCT01357811). Stand des Eintrags: 06.04.2012. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01357811 | Clinical Trials | E1 nicht erfüllt |
| (4) | NCT01452542 | Genzyme a Sanofi Company (2011): A Phase I Study of the Pharmacokinetic Variability and Relative Bioavailability of the Phase 3 and Common Blend Formulations of Eliglustat in Healthy Adult Subjects (NCT01452542). Stand des Eintrags: 06.04.2012. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452542 | Clinical Trials | E1 nicht erfüllt |
| (5) | NCT01659944 | Genzyme a Sanofi Company (2012): Study to Evaluate the Effect of Eliglustat on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Metoprolol in Healthy Adults (NCT01659944). Stand des Eintrags: 07.04.2012.. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659944 | Clinical Trials | E1 nicht erfüllt |
| (6) | 2009-015811-42 | Genzyme Europe BV (2010): Gzgd03109 - A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Multi-National, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once Daily versus Twice Daily Dosing of Genz-112638 in Patients with Morbus Gaucher Type 1 (2009-015811-42). Stand des Eintrags: 20.12.2010. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015811-42 | EU Clinical Trials Register | E3 nicht erfüllt |
| (7) | NCT00943111 | Genzyme Europe B.V. (2008): GZGD02607 - 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) (NCT00943111). URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ | Pharmnetb und | Dublette von [47] |
| (8) | NCT00358150 | Genzyme Europe B.V. (2013): A Phase 2, Open-Label, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Genz-112638 in Gaucher Type 1 Patients (NCT00358150). Stand des Eintrags: 07.01.2013. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00358150 | ICTRP | Dublette von (1) |
| (9) | 2005-004732-42 | Genzyme Europe B.V. (2007): A Phase 2, Open-Label, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy, Safety and | ICTRP | E3 nicht erfüllt |

| | | | | |
|------|-------------------|---|-------|---|
| | | Pharmacokinetics of Genz-112638 in Gaucher Type 1 Patients - ND (EUCTR2005-004732-42-IT). Stand des Eintrags: 19.03.2012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004732-42 | | (Eintrag in EUCTR nicht mehr vorhanden) |
| (10) | 2008-005223-28-NL | Genzyme Europe B.V. (2009) 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 (EUCTR2008-005223-28-NL). Stand des Eintrags: 28.08.2012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005223-28 | ICTRP | Dublette von [48] |
| (11) | NCT00891202 | Genzyme Europe B.V (2009).: 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 (NCT00891202). Stand des Eintrags: 17.10.2012. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00891202 | ICTRP | Dublette von [45, 46] |
| (12) | NCT01074944 | Genzyme Europe B.V (2010) A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Multi-National, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Once Daily Versus Twice Daily Dosing of Genz-112638 in Patients With Gaucher Disease Type 1 Who Have Demonstrated Clinical Stability on a Twice Daily Dose of Genz-112638 (NCT01074944). Stand des Eintrags: 15.09.2014. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01074944 | ICTRP | Dublette von (2) |
| (13) | NCT01357811 | Genzyme Europe B.V (2011) A Single-site, Open-label, Fixed-sequence Phase 1 Study Evaluating the Effect of Eliglustat (Genz-112638) on the Pharmacokinetics and Safety and Tolerability of Digoxin in Healthy Adult Subjects (NCT01357811). Stand des Eintrags: 17.10.2012. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01357811 | ICTRP | Dublette von (3) |
| (14) | NCT01452542 | Genzyme Europe B.V (2011): A Pilot, Phase 1, Single-site, Single-dose, Randomized, Open-label, Two-treatment, Two-sequence, Four-period Replicated Crossover Study Evaluating the Within-subject Pharmacokinetic Variability and Relative Bioavailability of the Phase 3 and Common Blend Formulations of Eliglustat in Healthy Adult Subjects. (NCT01452542). Stand des Eintrags: 17.10.2012. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01452542 | ICTRP | Dublette von (4) |
| (15) | NCT01659944 | Genzyme Europe B.V (2012): A Single-site, Open-label, Fixed-sequence Phase 1 Study Evaluating the Effect of Eliglustat (Genz-112638) on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Metoprolol in Healthy Adult Subjects. (NCT01659944). Stand des Eintrags: 17.10.2012. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01659944 | ICTRP | Dublette von (5) |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurden keine Unterlagen aus weiteren Untersuchungen herangezogen.

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GZGD02507 (ENGAGE)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Primäres Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat nach 39-wöchiger Behandlung bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1.</p> <p>Sekundäres Ziel der Studie war der Nachweis der Langzeit-Wirksamkeit, Langzeit-Sicherheit und Pharmakokinetik-Parameter von Eliglustat bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, doppel-blinde, kontrollierte, multizentrische, multinationale, parallele Phase-III-Studie während der primären Behandlungsphase – Behandlungsarme: Eliglustat und Placebo im Zuteilungsverhältnis 1:1 |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><u>Amendment 1 (global)</u></p> <p>Bewertung der Studieneignung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse des Schwangerschaft-Test und die Einnahme von CYP2D6-inhibitorischer Arzneimittel wurde vor der Randomisierung und nicht vor Dosierung ausgewertet • Die pathologische Knochensymptomatik wurde unter Bezugnahme des zentralen Knochen-Reviewers ausgewertet • Die β-Glukosidase-Aktivität wurde in Leukozyten und nicht im Gesamtblut gemessen • Die Dokumentation von Anämie (unabhängig von GD1) basiert nicht auf dem Erythrozytenwert, sondern auf den Werten für Folat, Eisen und Vitamin B-12 <p>Es wurde ein T2- gewichtetes MRT des Oberschenkelknochens erhoben, keine Short T1 Inversion Recovery (STIR). Außerdem wurden die Sicherheitsendpunkte bezüglich der Knochenerkrankungen ergänzt.</p> <p><u>Amendment 2 (lokal - UK)</u></p> <p>Nach Rücksprache mit der Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) wurde die Studiendauer für individuelle Patienten spezifiziert.</p> <p><u>Amendment 3</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Die Änderungen wurden vorgenommen, während sich die klinischen und nicht-klinischen Daten für Eliglustat abzeichneten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Risiko/Nutzenverhältnis und die Informationen zur Begründung der Dosis wurden überarbeitet • Die Screening-Phase wurde aufgrund der höheren Annehmlichkeit für Patienten und Zentren verlängert • Ausweitung der Patientenpopulation auf Patienten über 65 Jahren, die in jüngeren Jahren bereits mit ERT behandelt wurden und/oder eine frühere Tumorerkrankung aufwiesen • Aufhebung der Verhütungspflicht bei männlichen Patienten; Zulassung unterschiedlicher Hormonpräparate zur Verhütung bei weiblichen Patienten • Aktualisierung der Richtlinie zur nicht erlaubten Vortherapie und Komedikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht erlaubt waren nur CYP2D6-Inhibitoren mit hoher inhibitorischer Wirkung und nur bei Patienten, die keine langsamen Metabolisierer sind ○ Restriktionen und Anpassungen für CYP3A4-Induktoren und starke CYP3A4 Inhibitoren bei allen Patienten in Bezug auf Zeit der Einnahme während der Studie • Ergänzung um eine zweite Dosis-Anpassungsphase auf 150mg zweimal pro Tag in der Langzeitphase durch Hinzunahme einer 150 mg Kapsel • Anpassungen der Pharmakokinetik • Zusätzliche Auswertung des Leber- und Milzvolumens bei Patienten, die vor Woche 26 aus der Studie ausgeschieden sind; Spezifizierungen beim Umgang mit fehlenden Daten von Patienten, die vor Woche 39 ausgeschieden sind • Die Einteilung der unerwünschten Ereignisse wurde in leicht, moderat und schwer geändert. Vorher fand die Einteilung auf Basis der National Cancer Institute Common Toxicology Criteria for Adverse Events statt <p><u>Amendment 4</u></p> <p>Aufgrund der Anforderungen bei der Rekrutierung therapienaiver Patienten wurde die geplante Patientenzahl von 36 auf 28 Patienten reduziert. Der zugrundeliegende</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Stichprobenumfang blieb unverändert und die Teststärke für den primären und die folgenden Wirksamkeitsendpunkte war weiterhin angemessen (85% Power bei 28 Patienten vgl. mit 92% Power bei 36 Patienten).</p> <p>Für weitere Patienten, die im Verlauf der Phase 2 Studie GZGD00304 und im Gaucher Register ein mögliches positives Ansprechen auf Eliglustat andeuteten, wurde die Zielpopulation ausgeweitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme der Patienten ab einem Milzvolumen von 6 MN, anstatt ab einem Volumen von 8 MN • Erhöhung der Thrombozytenzahl von min. 100.000/mm³ auf min. 130.000/mm³ • Aufnahme trotz des radiologischen Beweises einer Knochenbeteiligung in Abwesenheit klinischer Symptome. Zuvor führte jede dokumentierte Knochenbeteiligung zum Ausschluss <p><u>Weitere Änderungen in Amendment 4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierung der Analyse von Organ-Volumenmessungen von Patienten, bei denen die Messung wiederholt wurde (Aufgrund von >30% Vergrößerung des Volumens in der 1. Messung). In die Statistik fließt nur noch das Ergebnis der Wiederholungsmessung ein (Anstelle der Berechnung des Durchschnitts aus der 1. und 2. Messung). Die Veränderung wurde vorgenommen, weil die >30% Vergrößerung des Volumens evtl. nur vorübergehend vorlag und nicht in Zusammenhang mit Morbus Gaucher oder dem Ansprechen auf die Therapie stand. • Um den Patienten zwischen den Studienphasen genug Zeit für spezifische Untersuchungen zu gewähren, wurden die Untersuchungen der Langzeitbehandlung relativ an den Beginn der Studienphase und nicht an den Beginn des Analysezeitraums terminiert • Entnahme einer PK-Probe bei der Austrittsuntersuchung von Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen ausschieden |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p><u>Amendment 5</u></p> <p>Wurde eingeführt, nachdem hohe Schwankungen der Genz-99067 Plasmakonzentrationen in ENGAGE und anderen Phase 3 Studien beobachtet worden sind. Es wurde die zusätzliche Beobachtung von Patienten mit einer Spitzenplasmakonzentration $\geq 150\text{ng/ml}$ veranlasst. Bei diesen wurde die Gabe von Eliglustat zeitweise ausgesetzt. Die weiteren Beurteilungen und Modifizierungen der Dosis richteten sich nach der beobachteten Plasmakonzentration während der Behandlungsphase.</p> <p>In Amendment 5/6 finden sich detaillierte Angaben zum Umgang mit Patienten mit $\geq 150\text{ng/ml}$.</p> <p>Weitere Änderungen in Amendment 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei zusätzlichen Untersuchungen wurde eine PK-Probenentnahme zwei Stunden nach der Einnahme der Medikation vorgenommen • Der Gebrauch von QTc-Intervallverlängernden Arzneimittel kann nach den Dosis-Anpassungen in der jeweiligen Behandlungsphase erfolgen • Bezüglich Begleitmedikation: Unbekannte Metabolisierer bezüglich CYP2D6 wurden entsprechend Allel-Aktivität langsamen und nicht-langsam Metabolisierern zugeordnet. • Ausweitung der Definition der medical event of interest: Jegliche Form von Synkope wurde eingeschlossen, nicht nur als Folge von Herzrhythmusstörungen. <p><u>Amendment 6</u></p> <p>Durch verstärkte Rekrutierungsbemühungen des Sponsors konnte die in Amendment 4 auf 28 Patienten herabgesetzte Stichprobengröße wieder auf 36 erhöht werden.</p> <p>Weitere Änderungen in Amendment 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausweitung der gesamten Studiendauer (Aufgrund von Verzögerungen bei der Rekrutierung) • Eine explorative Analyse der Biomarker für die Knochenbeteiligung zur Abschätzung dieser wurde ergänzt |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitete Handlungsempfehlungen für Komedikation • Ab Studienwoche 78 erfolgt eine jährliche neurologische Untersuchung (bis zum Ende der Studie) mit dem Ziel klinische Zeichen oder Symptome von Anomalien der Nervenleitung bei der Langzeitbehandlung aufzuklären • Reduzierung der EKG-Frequenz während der Langzeitbehandlung vom Drei- auf einen Sechsmonatsrhythmus, da dieser zur Gewährleistung der kardiologischen Sicherheit als ausreichend erachtet und so die Belastung der Patienten verringert wurde <p>Aktualisierung der Informationen bezüglich Risiko/Nutzen auf Basis kürzlich abgeschlossener klinischer Studien</p> |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 16 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung • Tanner-Stadium ≥ 4 for Randomisierung • GD1-Diagnose mittels dokumentierter β-Glukosidase-Defizienz durch Enzym-Assay • Innerhalb der Screeningphase vorhandene GD1-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobinspiegel von 8-11 g/dL (w) und 8-12 g/dL (m) und/oder Thrombozyten 50.000-130.000/mm³, Mittelwert aus zwei Messungen ○ Splenomegalie, definiert als Milzvolumen von 6-30 des Mehrfachen des Normalwerts (MN) ○ Bei vorhandener Hepatomegalie, Lebertvolumen $< 2,5$ MN • Bereitschaft für einen Bluttest auf GD1-Genotypisierung, Chitotriosidase, CYP2D6-Genotyp • Patient innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung nicht mit SRT behandelt oder innerhalb von 9 Monaten vor der Randomisierung nicht mit ERT behandelt |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Es lag keine Behandlung mit einem der folgenden Arzneimittel innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung vor: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prüfmedikation ○ Arzneimittel, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können ○ CYP3A4-Induktoren ○ Starke CYP3A4 oder CYP2D6-Inhibitoren, bei Patienten, die langsame Metabolisierer sind, u.a. • Es darf keine Splenektomie, kein Hinweis auf neurologische oder pulmonale Symptome im Zusammenhang mit GD1, keine bestehende Knochenkrankung und keine Knochenkrise innerhalb der letzten 12 Monate vor der Randomisierung vorliegen • Der Patient war in den letzten drei Monaten vor der Randomisierung nicht transfusionsabhängig und hatte keine Anämie aufgrund anderer, unbehandelter oder trotz Behandlung instabiler Erkrankungen als GD1. • Keine bestehenden Krampfadern oder Leberinfarkt, sowie keine Blutwerte zu Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und total Bilirubin, die 2-fach über der Obergrenze von Normal liegen, mit Ausnahme von Patienten mit Gilbert-Syndrom |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Es nahmen insgesamt 26 Prüfarzte teil. Die koordinierende Prüferin der Studie war Elena A. Lukina, MD, vom Hematology Research Center of Ministry of Health and Social Development in Moskau, Russland. Insgesamt nahmen 26 Zentren in Lateinamerika, USA, Kanada, Mittlerer Osten, Nordafrika, Indien und Europa teil, von denen 18 Zentren mindestens einen geeigneten Patienten durch Randomisierung eingeschlossen haben. |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <u>Behandlung mit Eliglustat (oral)</u> Primäre Behandlungsphase: <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 - Woche 4: 50mg Eliglustat zweimal pro Tag • Woche 4 – Woche 39: Dosis abhängig von der Konzentration von Genz-99067 (aktive Form von Eliglustat) im Plasma, die individuell bestimmt wird: |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit Genz-99067 ≥ 5 ng/mL bei Woche 2 erhalten weiterhin 50mg zweimal pro Tag ○ Patienten mit Genz-99067 < 5 ng/mL erhalten 100mg zweimal pro Tag <p>Langzeit-Behandlungsphase: Nach Woche 39 erhielten alle Patienten Eliglustat bis Studienende (open label):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 39 – Woche 43: Jeder Patient bekam 50 mg Eliglustat zweimal pro Tag • Woche 43 – Woche 47: Dosis abhängig von der Konzentration von Genz-99067 (aktive Form von Eliglustat) im Plasma, die individuell bestimmt wird: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit Genz-99067 ≥ 5 ng/mL bei Woche 41 erhalten weiterhin 50mg zweimal pro Tag ○ Patienten mit Genz-99067 < 5 ng/mL bei Woche 41 erhalten 100mg zweimal pro Tag • Woche 47 – Studienende: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit Genz-99067 ≥ 5 ng/mL bei Woche 45 erhalten gleiche Dosis ○ Patienten mit Genz-99067 < 5 ng/mL bei Woche 45 erhalten eine Erhöhung der Dosis von 50 auf 100mg zweimal pro Tag bzw. von 100 auf 150mg zweimal pro Tag <p><u>Amendment 5</u> Falls bei einem Patienten eine Genz-99067-Konzentration ≥ 150 ng/mL auftrat, wurde er vorübergehend nicht mit Eliglustat behandelt und wenn möglich, aus der primären Behandlungsphase ausgeschlossen Andere Dosis-Anpassungen in der Langzeit-Behandlungsphase wurden individuell abgestimmt, wenn aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Dosis reduziert werden musste. Die Dosis sollte aber zwischen 50 und 150 mg zweimal pro Tag liegen</p> <p><u>Behandlung Placebo (oral)</u> Primäre Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 – Woche 39: zwei Placebo-Kapseln pro Tag |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden | <u>Endpunkte zur Wirksamkeit:</u> <u>Primärer Endpunkt:</u> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des Milzvolumens vom Basiswert zum Wert in Woche 39 von Eliglustat im Vergleich zu Placebo. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des Lebervolumens (Basiswert zu Woche 39) • Prozentuale Änderung der Thrombozytenzahl (Basiswert zu Woche 39) • Absolute Änderung des Hämoglobinspiegels (Basiswert zu Woche 39) <p>Alle Auswertungen erfolgten auch für die Langzeitphase; dann allerdings nicht im Vergleich zum Placebo.</p> <p><u>Tertiäre und informatorische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung der krankheitsspezifischen Biomarker (Chitotriosidase, CCL17) • Prozentuale Änderung der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkelknochens • Andere Biomarker • Absolute Änderung der T- und Z-Werte von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelknochens • Absolute Änderung des Grad der Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden (BMB)) • GD1-spezifische Analysen (Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen) • Lebensqualität (brief pain inventory [BPI], fatigue severity scale [FSS], 36-item short form health survey [SF-36]) • Gaucher disease severity scoring system [GD1-DS3] • Anzahl der Patienten, die die therapeutischen Zielwerte erreicht haben <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, Medizinische Ereignisse von besonderem Interesse (definiert als klinisch relevante kardiale Arrhythmien, die bei elektrophysiologischem Monitoring identifiziert wurden und nicht die Kriterien für ein schweres unerwünschtes Ereignis erfüllen) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Komedikation • Schwangerschaften • Standard Patientencharakteristika (z.B. BMI, Körpergewicht) • Klinische Labortests <u>Pharmakokinetik</u> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Siehe oben |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Es wurde von einer Abbruchrate von 20 % ausgegangen, so dass die geplante Rekrutierung von annähernd 36 Patienten dazu ausreichen sollte, mindestens 28 auswertbare Patienten am Ende der primären Behandlungsphase zu haben.</p> <p>Es wurden 28 Patienten geschätzt, um eine 92 %-ige Power zum Nachweis eines Behandlungsunterschied zwischen Eliglustat und Placebo im primären Endpunkt auf Basis eines zweiseitigen t-Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % zu erreichen. Bei einer angenommenen Reduktion der Mittelwerte des Milzvolumens vom Basiswert zum Wert von Woche 39 um 25 % (Eliglustat) und 5 % (Placebo) und einer Standardabweichung von 15 %.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | nicht angezeigt |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert.</p> <p>Die Stratifizierung fand nach dem Milzvolumen ≤ 20 MN und dem Milzvolumen >20 MN statt.</p> |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | <p>Randomisiert mittels IVRS/IWRS</p> <p>Zuteilung von Patienten-Identifikationsnummern, diese mittels IVRS erstellt</p> |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | |
| 11 | Verblindung | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <ul style="list-style-type: none"> • a und b waren verblindet • Jedes Arzneimittel-Kit enthielt eine 50 mg Tablette und eine 100 mg Tablette. Patienten, die zur Placebo-Behandlung zugeteilt wurden, erhielten das entsprechende Kit mit wirkstofffreien Kapseln mit identischem Aussehen Die Proben zur Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter wurden zur Auswertung in ein unabhängiges Labor übergeben • IVRS/IWRS wurde zur Verteilung der Arzneimittel-Kits entsprechend der Zuteilung nach Randomisierung verwendet |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | nicht angezeigt |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p><u>Analysen zur Wirksamkeit</u></p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen wurden mit der full analysis set-Population (FAS - entspricht der Umsetzung der ITT-Population) durchgeführt. Zusätzlich wurden alle Analysen mit der Per Protocol Set-Population (PPS) durchgeführt. Die Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Endpunkt und für die sekundären Endpunkte bei der Population, die bis zum Ende der primären Behandlungsphase (Woche 39) in die Studie eingeschlossen waren, durchgeführt.</p> <p>Alle Analysen wurden mit einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Für alle Endpunkte zur Wirksamkeit wurde LOCF verwendet, falls kein Ergebnis in Woche 39 vorlag.</p> <p>Der primäre Endpunkt wurde mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Einschluss des Basiswerts der Milz-Größe (Stratifizierungsfaktor zur Randomisierung), ausgewertet. Die erwartete Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk Test bei einem Signifikanzniveau von 5 % bestätigt. Der Mittelwert der prozentualen Änderung, Standardfehler und 95 % Konfidenzintervalle wurden zusammengefasst für beide Behandlungsarme und für die Behandlungsdifferenz. Der p-Wert wurde ebenfalls für die Behandlungsdifferenz bestimmt.</p> <p>Die Sekundäre Endpunkte wurden unter Verwendung eines geschlossenen Testverfahrens (Abfolge: Hämoglobinspiegel,</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Lebervolumen, Thrombozytenzahl) gleichermaßen analysiert.</p> <p>Für Analysen innerhalb der Behandlungsgruppen ein gepaarter t-Test für normalverteilte Daten verwendet. Für nicht normalverteilte Daten wurde der Wilcoxon-Rangtest verwendet.</p> <p>Alle anderen Endpunkte wurden mittels ANCOVA ausgewertet. Bei nicht normalverteilten Daten wurde der ANCOVA mit Daten in Rangfolge ausgewertet.</p> <p><u>Analysen zur Sicherheit</u></p> <p>Sicherheitsanalysen wurden mit der safety-set-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben) durchgeführt.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse wurden nach dem System Organ Class (SOC) klassifiziert, bevorzugt unter Anwendung von MedDRA Version 15.0 und wurden in ‚Gesamt‘ und in ‚Unterkategorien‘ gelistet (z.B. UEs, SUE, Todesfälle); Es wurde eine vollständige Zusammenfassung der UEs nach ihren Unterkategorien erstellt; Die Häufigkeitstabellen der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse beinhalteten alle UEs nach Therapieassoziation, Schweregrad, Geschlecht, Alter, CYP2D6 Metabolisierer-Status oder Zeit-Intervall; Außerdem wurden die gesamten SUEs und, wenn möglich, unterteilt nach ‚Therapiearm‘ und ‚Dosierung‘ aufgeführt. Medizinisch relevante Ereignisse wurden ebenfalls tabellarisch unterteilt. Vor Behandlungsbeginn aufgetretene UEs wurden separat von den UE, die während der Behandlung aufgetreten sind, gelistet.</p> <p>Für die zusammenfassende Statistik wurden Patienten mit mehreren UEs in einer Kategorie nur einmalig in dieser Kategorie gelistet.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (m/w) und Alter (>/< 30,4 (median)) für unerwünschte Ereignisse • CYP2D6-Metabolisierer-Status für unerwünschte Ereignisse • Low/High spleen group <ul style="list-style-type: none"> ○ Lebervolumen ○ Milzvolumen ○ Hämoglobinspiegel ○ Thrombozytenzahl |
| Resultate | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | siehe Abbildung 4-19 |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p><u>Eliglustat</u></p> <p>a) 20 Patienten wurden randomisiert b) 20 Patienten haben Eliglustat erhalten c) Unterschiedliche Analysen wurden durchgeführt:</p> <p>Full Analysis Set (FAS): 20 Patienten Patienten, welche die Einverständniserklärung unterschrieben und mindestens eine Dosis Eliglustat erhalten haben</p> <p>Safety Set: 20 Patienten Patienten, die die Einverständniserklärung unterschrieben und mindestens eine Dosis Eliglustat erhalten haben</p> <p>Per Protocol Set: 18 Patienten Patienten der FAS, die keine signifikanten Protokollverletzung und mindestens 80 % Compliance aufzeigten.</p> <p><u>Placebo</u></p> <p>a) 20 Patienten wurden randomisiert b) 20 Patienten haben Placebo erhalten c) Unterschiedliche Analysen wurden durchgeführt:</p> <p>Full Analysis Set (FAS): 20 Patienten Safety Set: 20 Patienten Per Protocol Set: 20 Patienten</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p><u>Eliglustat</u></p> <p>Insgesamt wurden zwei Patienten nicht in die per protocol Analyse aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protokollverletzer: Patient hat Eliglustat am Abend vor der Pharmakokinetik-Proben-Abgabe in Woche zwei nicht eingenommen • Studienabbruch vor Woche 39, daher Compliance < 80 % |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | <p>Aufgeteilt in</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (Tag -45 bis Tag -1) • Primäre Behandlungsphase (Tag 1 bis Woche 39) - randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Behandlungsphase • Langzeit-Behandlungsphase (nach Woche 39 bis Studienende) - open label <p>Follow up (ca. 30 bis 37 Tage nach der letzten</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|---|--|
| | | Behandlung mit Eliglustat) in Form eines Telefonats. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde wie geplant beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

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

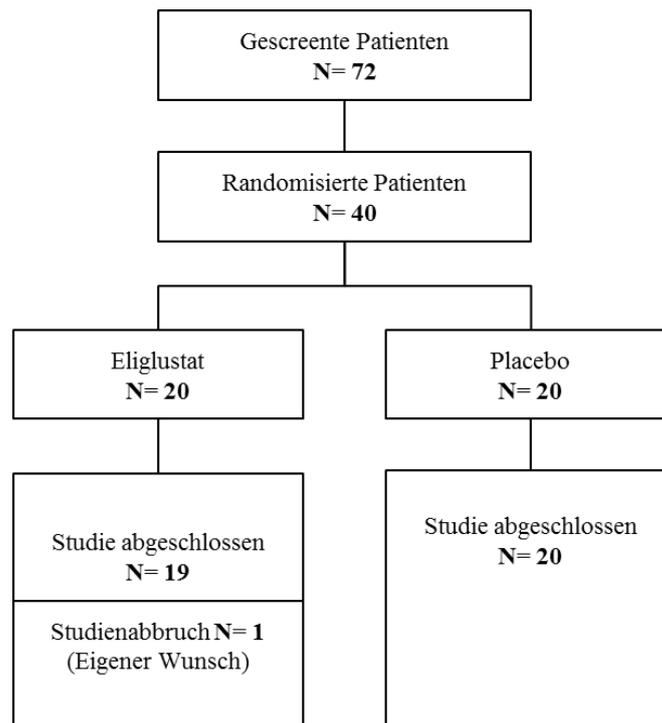


Abbildung 4-19: Patientenfluss der Studie GZGD02507 (ENGAGE)

Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GZGD02607 (ENCORE)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase nach einer 52-wöchigen Behandlung von Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die mit ERT einen stabilen Gesundheitszustand aufwiesen (d.h. die therapeutische Zielwerte durch ERT erreicht haben).</p> <p>Sekundäres Ziel der Studie war der Nachweis, dass Patienten, die mit ERT bereits stabilisiert waren, nach Wechsel auf eine Eliglustat-Therapie nach 52 Wochen einen stabilen Gesundheitszustand zeigten.</p> <p>Tertiäres Ziel war die Langzeit-Wirksamkeit, Langzeit-Sicherheit und Pharmakokinetik-Parameter von Eliglustat bei Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die mit ERT einen stabilen Gesundheitszustand zeigten.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Randomisierte, open-label, aktiv-kontrollierte, multizentrische, multinationale, parallele Phase-III-Studie</p> <p>Behandlungsarme Eliglustat und Imiglucerase im Zuteilungsverhältnis 2:1</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><u>Amendment 1 (global)</u></p> <p>Nach Rücksprache mit der Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) wurde die Studiendauer für individuelle Patienten spezifiziert.</p> <p><u>Amendment 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der primären Behandlungsphase auf 52 Wochen nach Beratung durch die Zulassungsbehörden • Wechsel zu einem Nicht-Unterlegenheitsstudiendesign nach Beratung durch die Zulassungsbehörden • Analysen zur Nervenleitung im Rahmen der Sicherheitserhebungen wurden ergänzt • Einschlusskriterien wurden angepasst, um Patienten mit einer ERT- Langzeit-Behandlung zu rekrutieren • Ein verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (IAB) wurde hinzugezogen. Das IAB prüfte, ob ein Nichterreichen des primären Endpunkts einer Verschlechterung der Gaucher- |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Krankheit geschuldet ist und bestätigt dies gegebenenfalls.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Richtlinie zu nicht erlaubten Vortherapien und Komedikation: U.a. durch Restriktionen und Anpassung für CYP3A4-Induktoren und starke CYP3A4 Inhibitoren bei allen Patienten <p><u>Amendment 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der Studienteilnahme für individuelle Patienten • Vergrößerung der Patientenpopulation durch Einschluss von Patienten > 65 Jahren, die in jüngeren Jahren bereits mit ERT behandelt wurden und/oder eine frühere Tumorerkrankung aufweisen • Aktualisierung der Richtlinie zur nicht erlaubten Vortherapie und Komedikation: Restriktionen in Bezug auf Grapefruit-Verzehr, Anpassungen und Restriktionen bezüglich der Einnahme von CYP3A4 Induktoren oder Inhibitoren sowie CYP2D6 Inhibitoren <p><u>Amendment 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient durfte vorher mit Taliglucerase behandelt sein³⁵ • Auch Patienten, die keine früheren Röntgen- oder MRT-Aufnahmen vorweisen können, und deren Aufnahmen zum Screening keine akuten Erkrankungen der Knochen zeigen, sind geeignet für die Studie • Falls zwei Organvolumen-Messungen durchgeführt wurden, wurde nicht der Mittelwert, sondern der zweite Messwert statistisch gewertet. Die erhöhten Volumenwerte der ersten Messung sind möglicherweise nicht auf Morbus Gaucher Typ 1 oder die Behandlung zurückzuführen. <p><u>Amendment 5</u></p> <p>Die Änderung wurde vorgenommen, da die hohe Variabilität der Plasmakonzentrationen von Genz-99067 weitere Überwachung bedürfen (Patienten mit ≥ 150 ng/mL). Wegen einer erschwerten Rekrutierung der</p> |

³⁵ In der Studie ENCORE war kein Patient mit Taliglucerase vorbehandelt.

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>Studienpopulation wurde die geplante Fallzahl von 186 auf 132 Patienten reduziert. Die statistischen Annahmen bleiben dabei unverändert.</p> <p>Andere Änderungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme des von der FDA empfohlenen Endpunkts: Prozentuale Änderung des Milzvolumens vom Basiswert zur Woche 52 • Anpassung der Richtlinie zur Komedikation <p><u>Amendment 6</u></p> <p>Die in Amendment 5 auf 132 Patienten verringerte Fallzahl wurde auf 150 Patienten erhöht.</p> <p>Andere Änderungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, wie lange Patient mit Eliglustat weiterbehandelt wird, nachdem klinische Symptome des Morbus Gaucher Typ 1 auftreten, die eine Imiglucerase-Therapie erfordern • Anpassung der Richtlinie zur Komedikation |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung • Tanner-Stadium ≥ 4 for Randomisierung • GD1-Diagnose mittels dokumentierter β-Glukosidase-Defizienz durch Enzym-Assay • Behandlung mit Enzymersatztherapie für mindestens 3 Jahre vor der Randomisierung; für mindestens 6 von 9 Monaten vor der Randomisierung musste der Patient eine monatliche Dosis einer zugelassenen ERT von 30 U/kg bis 130 U/kg erhalten haben • Die folgenden therapeutischen Zielwerte für GD1 mussten vor Randomisierung erreicht werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Knochenkrise und keine Symptome einer Knochenbeteiligung (wie Knochenschmerzen in Bezug auf Knochennekrosen oder Knochenbrüchen innerhalb des letzten Jahres) ○ Hämoglobinspiegel von ≥ 11 g/dL (w) und ≥ 12 g/dL (m) in der |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>Screeningphase</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$ in der Screeningphase ○ Milzvolumen < 10 MN oder Splenektomie (vorausgesetzt, dass diese mehr als drei Jahre vor Randomisierung aufgetreten ist) ○ Lebertvolumen $< 1,5$ MN • Patient wurde nicht mit SRT innerhalb der letzten 6 Monaten vor Randomisierung behandelt • Keine Behandlung mit einem der folgenden Arzneimittel innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prüfmedikation ○ Arzneimittel, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können (Ausnahme: Diphenhydramin oder andere Medikation, die als Begleitmedikation zur ERT-Infusionen verwendet wurde, war bis 7 Tage vor Randomisierung erlaubt) ○ CYP3A4-Induktoren (Ausnahme: Medikation, die als Begleitmedikation zur ERT-Infusionen verwendet wurde, war bis 7 Tage vor Randomisierung erlaubt) ○ Starke CYP3A4 oder CYP2D6-Inhibitoren, bei Patienten, die langsame Metabolisierer sind, u.a. • Der Patient war nicht transfusionsabhängig • Keine bestehenden Krampfadern oder Leberinfarkt, keine Blutwerte zu Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Bilirubin, die über 2-fach der Obergrenze von Normal liegen, ausgenommen sind Patienten mit Gilbert-Syndrom |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Teilnahme von insgesamt 39 Prüfern. Der koordinierende Prüfer der Studie war Professor TM Cox, Consultant Physika, Addenbrooke's Hospital and Professor of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK. Insgesamt nahmen 39 Zentren in Lateinamerika, US, Kanada, Mittlerer Osten, Australien und Europa an der Studie teil. 34 der Zentren haben mindestens einen geeigneten Patienten durch Randomisierung eingeschlossen. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 5 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p><u>Behandlung mit Eliglustat (oral)</u></p> <p>Primäre Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 – Woche 4: 50mg Eliglustat zweimal pro Tag • Woche 4: Dosisanpassung: abhängig von der Konzentration von Genz-99067 (aktive Form von Eliglustat) im Plasma, die individuell bestimmt wird: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit Genz-99067 ≥ 5 ng/mL bei Woche 2 erhalten weiterhin 50mg zweimal pro Tag ○ Patienten mit Genz-99067 < 5 ng/mL erhalten 100mg zweimal pro Tag • Woche 8: Dosisanpassung: abhängig von der Konzentration von Genz-99067 (aktive Form von Eliglustat) im Plasma, die individuell bestimmt wird: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit Genz-99067 ≥ 5 ng/mL bei Woche 6 erhalten weiterhin 50mg zweimal pro Tag bzw. 100 mg zweimal pro Tag ○ Patienten mit Genz-99067 < 5 ng/mL erhalten 100mg zweimal pro Tag (bei vorher 50mg zweimal pro Tag) oder 150mg zweimal pro Tag (bei vorher 100mg zweimal pro Tag) <p>Langzeit-Behandlungsphase:</p> <p>Nach Woche 52 erhielten alle Patienten Eliglustat bis Studienende (open label)</p> <p><u>Behandlung Imiglucerase (Infusion)</u></p> <p>Primäre Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1 – Woche 52: Behandlung mit Imiglucerase alle zwei Wochen in der Konzentration, wie vor Einschluss in die Studie <p>Nach 52 Wochen wechselten die Imiglucerase-Patienten die Behandlung zu Eliglustat. Mit der Einstellung der Dosis wurde entsprechend der Eliglustat-Behandlung während der primären Behandlungsphase verfahren.</p> <p>Falls bei einem Patienten eine Genz-99067-Konzentration ≥ 150 ng/mL auftrat, wurde er vorübergehend nicht mit Eliglustat behandelt.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der | <p><u>Endpunkte zur Wirksamkeit:</u></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | <p>Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p> | <p>Prozentualer Anteil der Patienten, die innerhalb von 52 Wochen einen stabilen Gesundheitszustand zeigten. Die Stabilität musste gezeigt werden in</p> <ul style="list-style-type: none"> • hämatologischen Endpunkten (Hämoglobinspiegel, Thrombozytenzahl) • Organvolumen (Milz, wenn möglich und Leber in Vielfaches des Normalwerts [MN]) <p>Ein verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (IAB) prüfte, ob ein Nichterreichen des primären Endpunkts einer Verschlechterung der Gaucher-Krankheit geschuldet ist und bestätigt dies gegebenenfalls.</p> <p>Empfohlener primärer Endpunkt der FDA: Prozentuale Änderung des Milzvolumens vom Basiswert zum Wert in Woche 52 von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase. Dieser Endpunkt wurde auch verwendet, um die Nicht-Unterlegenheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase nachzuweisen.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung des Lebertolumens • Prozentuale Änderung der Thrombozytenzahl • Absolute Änderung des Hämoglobinspiegels • Absolute Änderung der T- und Z-Werte und Knochendichte von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelknochens <p><u>Tertiäre und exploratorische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Änderung der krankheitsspezifischen Biomarker (Chitotriosidase, CCL17) • Andere Biomarker • Absolute Änderung der Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden (BMB)) • GD1-spezifische Analysen (Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen) • Lebensqualität (brief pain inventory [BPI], fatigue severity scale [FSS], 36-item short form health survey [SF-36]) <ul style="list-style-type: none"> • Gaucher disease severity scoring system [GD1-DS3] • Therapiepräferenz (orale vs. intravenöse Therapie) <p><u>Sicherheit:</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse • Standard Patientencharakteristika (z.B. BMI, Körpergewicht) • Krankheitsspezifische Untersuchungen (z.B. neurologische Untersuchungen, Untersuchungen des Knochens) • Klinische Labortests <u>Pharmakokinetik</u> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Siehe oben |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Es werden 132 Patienten (88 Eliglustat, 44 Imiglucerase) benötigt, um mindestens 105 auswertbare Patienten in der Per Protocol Population zu haben.</p> <p>Die kalkulierte Fallzahl dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie basiert auf erwarteten Stabilitätsraten von 95 % für die Imiglucerase-Behandlung und 85 % für die Behandlung mit Eliglustat, einer Power von 85 %, einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025, einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 25 % und einer 20 %-igen Ausschlussrate (Protokollverletzer, Studienabbruch).</p> <p>Zusätzlich leistet eine Fallzahl von 132 Patienten (88 Eliglustat, 44 Imiglucerase) eine > 95 %-ige Power zum Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase bei der prozentualen Änderung des Milzvolumens bei Woche 52 mit einem Nicht-Unterlegenheitsanteil von 15 %.</p> <p>Folgende Annahmen wurden dafür zusätzlich getroffen: Einseitiges Signifikanzniveau von 0,025, 20 %-igen Ausschlussrate (Protokollverletzer, Studienabbruch), Behandlungsunterschied von 0 % bei Woche 52 mit einer Standardabweichung von 15 %.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | nicht angezeigt |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | <p>Patienten wurden im Verhältnis 2:1 Eliglustat:Imiglucerase randomisiert</p> <p>Blockrandomisierung (4 Blöcke)</p> <p>Stratifiziert nach Dosis der Enzyersatztherapie (<35 U/kg alle zwei Wochen oder ≥35 U/kg alle zwei Wochen) vor jeglicher Therapieänderung</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | bzw. -anpassung. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Randomisierung musste innerhalb der Screeningphase erfolgen. Es handelt sich um eine RCT mit nicht verblindetem Design. Ein Patient konnte randomisiert werden, falls er die Kriterien gemäß „Eligibility Confirmation Form“ erfüllte und dies durch den Prüfarzt bestätigt wurde. Um einen Patienten zu randomisieren, musste der Prüfarzt Abschnitt I (Standortinformation) und II (Patienteninformation) des Antrags zur Randomisierung ausfüllen und diesen per Fax an die „Genzyme Clinical Pharmacy Research Services“ (Genzyme CPRS) schicken. Nach Eingang des Antrags wurde Abschnitt III (Zuteilung des Patienten) durch das Genzyme CPRS ausgefüllt und per Fax an das entsprechende Studienzentrum innerhalb von 48 Stunden zurückgeschickt. Um den Eingang des Faxes zu bestätigen, musste der Prüfarzt Abschnitt IV (Eingangsbestätigung) ausfüllen und den gesamten Antrag per Fax an Genzyme CPRS schicken. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Randomisierungsliste wurde zentral computerbasiert erstellt, die Zuteilung der Patienten wurde durch die „Genzyme Clinical Pharmacy Research Services“ (Genzyme CPRS) realisiert. Die Aufnahme der Patienten erfolgte durch die Prüfarzte in den teilnehmenden Studienzentren. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | open-label Studie Ausgewählte Endpunkte wurden verblindet erhoben, z.B. Organvolumen, Bildgebende Verfahren des Knochens und ECG. Die gewählte Vorgehensweise ist bei der Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts aufgeführt. Ein verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (IAB) prüfte, ob ein Nichterreichen des primären Endpunkts einer Verschlechterung der Gaucher-Krankheit geschuldet ist und bestätigt dies gegebenenfalls. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | nicht angezeigt |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <u>Analysen zur Wirksamkeit</u> Die Wirksamkeitsanalysen wurden mit der |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Full analysis set-Population (FAS - entspricht der Umsetzung der ITT-Population) und mit der Per Protocol Set-Population (PPS) durchgeführt. Die Primäre Population war die PPS.</p> <p>Es wurden für beide Behandlungsgruppen getrennt der prozentuale Anteil der Patienten, die einen stabilen Gesundheitszustand zeigten und das exakte 95 % KI für diesen Anteil nach 52 Wochen berechnet sowie die Differenz dieser prozentualen Anteile zwischen beiden Behandlungsgruppen mit entsprechendem 95 % KI. Falls die untere Grenze des 95 % KI der Behandlungsdifferenz (Eliglustat minus Imiglucerase) oberhalb der a priori festgelegten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -25 % Prozentpunkten lag, dann wurde Eliglustat als nicht unterlegen im Vergleich zu Imiglucerase gewertet. Diese Analyse prüft das primäre Ziel der Studie, die postulierte Nichtunterlegenheit. Weiterhin, um das sekundäre Ziel zu unterstützen, wurde die untere Grenze des 95 % KI für die Eliglustat-Behandlungsgruppe herangezogen, um zu zeigen, dass die Mehrheit der mit Eliglustat behandelten Patienten unabhängig von dem Nicht-Unterlegenheitsnachweis einen stabilen Gesundheitszustand nach 52 Wochen Behandlung zeigen. Zusätzlich wurde der prozentuale Anteil der Patienten, die die einzelnen Parameter des kombinierten, primären Endpunkt (Hämoglobinspiegel, Thrombozytenzahl, Lebervolumen, Milzvolumen) erfüllten, mit dem exakten 95% KI für die jeweiligen Patienten der Behandlungsgruppen und für die zwei Gruppen in den jeweiligen Behandlungsgruppen, nach denen bei der Randomisierung stratifiziert wurde, ausgewertet.</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden nach den Behandlungsgruppen und nach den Gruppen, die sich aus der Stratifizierung im Rahmen der Randomisierung ergaben, ausgewertet.</p> <p>Die prozentuale Änderungen der kontinuierlichen Variablen (Knochenparameter, hämatologische Endpunkte, Organvolumen) wurden mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) für die FAS und PPS berechnet. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Daten in eine Rangfolge gebracht und ebenfalls mittels ANCOVA ausgewertet. Die ANCOVA schließt die Behandlungsgruppe, die Baseline-</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>Werte des analysierten Endpunkts und den Stratifizierungsfaktor mit ein. Alle Analysen wurden mit einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Zusätzlich zu diesen Analysen wurde ein binärer Kombinationsendpunkt (stabile und normale Blutparameter und Organvolumen) ausgewertet; die Methodik ist mit der Auswertung des primären Endpunkts gleichzusetzen.</p> <p>Die tertiären Endpunkte wurden, wenn möglich für die Behandlungsgruppen getrennt ausgewertet.</p> <p><u>FDA-Endpunkt</u></p> <p>Die prozentuale Änderung des Milzvolumens vom Basiswert zu Woche 52 wurde mittels Kovarianzanalyse unter Einschluss des Behandlungseffekts, der Kennung bezüglich der Stratifizierung bei Randomisierung und Baseline-Wert des Milzvolumens ausgewertet. Die Behandlungsdifferenz zwischen Eliglustat und Imiglucerase wurde mit einem zweiseitigen 95% igen KI angegeben. Eliglustat erfüllt das Kriterium für Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Imiglucerase, falls die untere Grenze des 95% KI in der Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 15 % liegt.</p> <p><u>Analysen zur Sicherheit</u></p> <p>Die Sicherheitsanalysen wurden mit der safety-set-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben) durchgeführt.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (m/w) und Alter (>/< 36,9 (median)) für unerwünschte Ereignisse • CYP2D6-Metabolisierer-Status für unerwünschte Ereignisse |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | siehe Abbildung 4-20 |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p><u>Eliglustat</u></p> <p>a) 106 Patienten wurden randomisiert b) 106 Patienten haben Eliglustat erhalten c) Unterschiedliche Analysen wurden durchgeführt:</p> <p>Full Analysis Set (FAS): 106 Patienten Patienten, die die Einverständniserklärung unterschrieben haben und mindestens eine Dosis Eliglustat erhalten haben.</p> <p>Safety Set: 106 Patienten Patienten, die die Einverständniserklärung</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>unterschrieben haben und mindestens eine Dosis Eliglustat erhalten haben.</p> <p>Per Protocol Set: 99 Patienten</p> <p>Patienten der FAS, die keine signifikanten Protokollverletzung und mindestens 80 % Compliance aufzeigten.</p> <p><u>Imiglucerase</u></p> <p>a) 54 Patienten wurden randomisiert</p> <p>b) 53 Patienten haben Imiglucerase erhalten</p> <p>c) Unterschiedliche Analysen wurden durchgeführt:</p> <p>Full Analysis Set (FAS): 53 Patienten</p> <p>Safety Set: 53 Patienten</p> <p>Per Protocol Set: 47 Patienten</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p><u>Eliglustat</u></p> <p>Insgesamt wurden sieben Patienten nicht in die Per Protocol Analyse aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wegen unerwünschter Ereignisse: 2 Patienten • wegen Dosis-Compliance < 80 %: 2 Patienten • Unterschied zw. Imiglucerase-Dosis bei Stratifizierung und tatsächlicher Dosierung: 2 Patienten • Fehlender Basiswert oder Wert von Woche 52 bei Hämoglobin oder Thrombozytenzahl: 1 Patient • Keine Behandlung: kein Patient <p><u>Imiglucerase</u></p> <p>Insgesamt wurden sieben Patienten nicht in die Per Protocol Analyse aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wegen unerwünschter Ereignisse: 1 Patient • wegen Dosis-Compliance < 80 %: 3 Patienten • Unterschied zw. Imiglucerase-Dosis bei Stratifizierung und tatsächlicher Dosierung: 2 Patienten • Fehlender Basiswert oder Wert von Woche 52 bei Hämoglobin oder Thrombozytenzahl: 0 Patient • Keine Behandlung: 1 Patient |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | <p>Aufgeteilt in</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningphase (Tag -45 bis Tag -1) • Primäre Behandlungsphase (Tag 1 bis Woche 52) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> Langzeit-Behandlungsphase (nach Woche 52 bis Studienende) Follow up (ca. 30 bis 37 Tage nach der letzten Behandlung mit Eliglustat) in Form eines Telefonats. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde wie geplant beendet. |

a: nach CONSORT 2010.

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

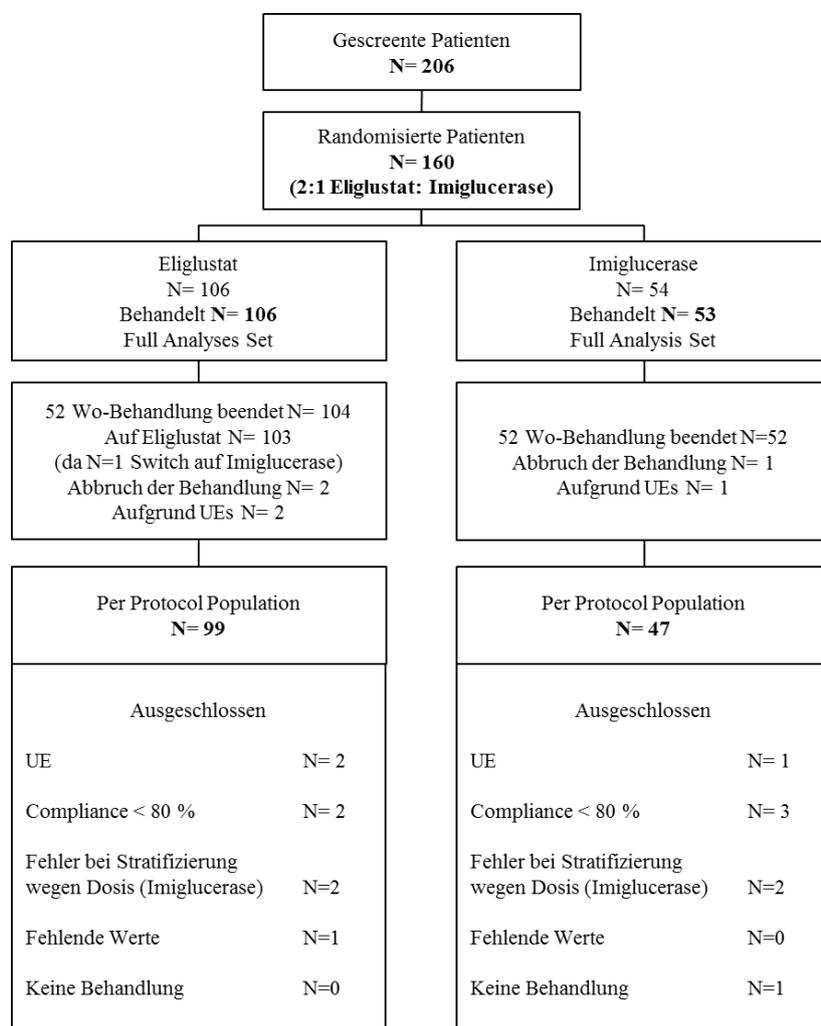


Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie GZGD02607 (ENCORE)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENGAGE

Studie: ENGAGE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|---------------------------|
| 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) | Studienbericht (A) [5] |
| Westendorp M (2013): Clinical Study Protocol: 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) | Studienprotokoll (B) [62] |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde mittels *Interactive Web Response System (IWRS)* bzw. *Interactive Voice Response System (IVRS)* realisiert. (A,B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet. Arzneimittelkits enthielten eine 50 mg Tablette und eine 100 mg Tablette Eliglustat. Patienten, die zur Placebo-Behandlung zugeteilt wurden, erhielten das entsprechende Kit mit wirkstofffreien Kapseln mit identischem Aussehen. Die Zuteilung der Kits erfolgte mittels IVRS/IWRS. (A,B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandelnde Person war verblindet. Die Zuteilung der Arzneimittelkits erfolgte mittels IVRS/IWRS.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ENGAGE handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sowohl die Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde mittels *Interactive Web Response System* (IWRS) bzw. *Interactive Voice Response System* (IVRS) realisiert. Die Studie ENGAGE ist eine doppelblinde Studie, d. h. Patient und behandelnde Person waren verblindet. Die vorgenommenen Protokollanpassungen bezüglich der Einschlusskriterien werden nicht als ein relevanter Verzerrungsaspekt angesehen. Endpunkterhebungen mittels MRT und DXA wurden zentral von einem verblindeten Prüfer ausgewertet. Die Bestimmung der Blutwerte wurde im lokal ansässigen Labor durchgeführt. Es handelte sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es werden die Ergebnisse des Full Analysis Set (FAS) dargestellt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben und wird als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ENGAGE auf niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Milzvolumen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Lebertvolumen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Hämoglobinspiegel**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Thrombozytenzahl**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Stabilität des Gesundheitszustandes**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden Score)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Knochendichte**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schmerzen (Brief Pain Inventory)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Schweregradklassifikation (Disease Severity Scoring System)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Fatigue (Fatigue Severity Scale)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Short Form Survey-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENCORE

Studie: ENCORE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--|
| 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) | Studienbericht (A) [6] |
| Kelly A (2013): Clinical Study Protocol: 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) | Studienprotokoll (B) [63] |
| Genzyme Europe B.V. (2014): Study Operations Manual (SOM): 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 | Study Operations Manual (SOM) (C) [64] |
| Cox T, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow T, Martins AM, et al. (2015): Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. The Lancet:1-8. | Cox et al. 2015 (D) [44] |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine blockrandomisierte Studie (4 Blöcke). Die Randomisierungsliste wurde zentral computerbasiert erstellt und die Zuteilung der Patienten – stratifiziert nach der Enzymersatztherapie-Dosis zu Studienbeginn – wurde durch die „Genzyme Clinical Pharmacy Research Services“ (Genzyme CPRS) realisiert. Die Aufnahme der Patienten erfolgte durch die Prüffärzte in den teilnehmenden Studienzentren. (C und D)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ENCORE wurde mit einem offenen Design durchgeführt. Demnach waren die Patienten nicht verblindet. (A,B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ENCORE wurde mit einem offenen Design durchgeführt. Demnach waren die behandelnden Personen nicht verblindet. (A,B)

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ENCORE handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, Phase-III-Studie. Die Randomisierungsliste wurde zentral computerbasiert generiert und die Zuteilung der Patienten – stratifiziert nach der ERT-Dosis zu Studienbeginn – wurde durch die „Genzyme Clinical Pharmacy Research Services“ (Genzyme CPRS) realisiert. Die Aufnahme der Patienten erfolgte durch die Prüffärzte in den teilnehmenden Studienzentren.. Die Studie ENCORE ist eine offene Studie. Somit waren weder Patient noch die behandelnde Person verblindet. Eine Verzerrung auf Studienebene kann durch die fehlende Verblindung nicht abgeleitet werden. Eine mögliche Verzerrung auf Endpunktebene ist in den entsprechenden Abschnitten näher beschrieben.

Abschließend wird das Verzerrungspotential der Studie ENCORE auf niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Milzvolumen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung der Patienten betraut waren, waren nicht verblindet. Die Auswertung der MRT-Aufnahmen wurde zentral von einem verblindeten Prüfer durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde zentral von einem verblindeten Prüfer ausgewertet, so dass eine Verzerrung bezüglich der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit minimiert wurde.

Endpunkt: Lebertvolumen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung der Patienten betraut waren, waren nicht verblindet. Die Auswertung der MRT-Aufnahmen wurde zentral von einem verblindeten Prüfer durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde zentral von einem verblindeten Prüfer ausgewertet, so dass eine Verzerrung bezüglich der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit minimiert wurde.

Endpunkt: Hämoglobinspiegel**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren nicht verblindet. Die Analysen wurden von einem lokalen Labor durchgeführt und dokumentiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es handelt sich um einen Endpunkt, dessen Analyse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht beeinflussbar erscheint.

Endpunkt: Thrombozytenzahl**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren nicht verblindet. Die Analysen wurden von einem lokalen Labor durchgeführt und dokumentiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es handelt sich um einen Endpunkt, dessen Analyse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht beeinflussbar erscheint.

Endpunkt: Stabilität des Gesundheitszustandes**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung der Patienten betraut waren, waren nicht verblindet. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus 4 Parametern zusammensetzt. Diese wurden entweder von einem verblindeten Prüfer (MRT-Aufnahmen) oder von einem lokalen Labor (Blutwerte) ausgewertet. Ein verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (IAB) prüfte weiterhin, ob ein Nichterreichen des primären Endpunkts einer Verschlechterung des Morbus Gaucher Typ 1 geschuldet ist und bestätigte dies gegebenenfalls.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es handelt sich um einen Endpunkt, dessen Analyse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht beeinflussbar erscheint.

Endpunkt: Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden Score)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung der Patienten betraut waren, waren nicht verblindet. Die Auswertung der MRT-Aufnahmen wurde zentral von einem verblindeten Prüfer durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde zentral von einem verblindeten Prüfer ausgewertet, so dass eine Verzerrung bezüglich der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit minimiert wurde.

Endpunkt: Knochendichte**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung der Patienten betraut waren, waren nicht verblindet. Die Auswertung der DXA-Messwerte wurde zentral von einem verblindeten Prüfer durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde zentral von einem verblindeten Prüfer ausgewertet, so dass eine Verzerrung bezüglich der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit minimiert wurde.

Endpunkt: Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung der Patienten betraut waren, waren nicht verblindet. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf der Beantwortung gesundheitsbezogener Fragen (Fragebogen) durch den Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunkts kann aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Schmerzen (Brief Pain Inventory)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung der Patienten betraut waren, waren nicht verblindet. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf der Beantwortung gesundheitsbezogener Fragen (Fragebogen) durch den Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunkts kann aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Schweregradklassifikation (Disease Severity Scoring System)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung der Patienten betraut waren, waren nicht verblindet. Die Schweregradklassifikation umfasst viszerale, hämatologische und ossäre Manifestationen, die innerhalb der primären und sekundären Endpunkte erhoben wurden und in der Schweregradklassifikation berücksichtigt werden. Zusätzlich basiert ein Teil der ossären Dimension auf der Beantwortung gesundheitsbezogener Fragen durch den Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunkts kann aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Fatigue (Fatigue Severity Scale)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung der Patienten betraut waren, waren nicht verblindet. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf der Beantwortung gesundheitsbezogener Fragen (Fragebogen) durch den Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunkts kann aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Short Form Survey-36**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung der Patienten betraut waren, waren nicht verblindet. Die Auswertung des Endpunkts basiert auf der Beantwortung gesundheitsbezogener Fragen (Fragebogen) durch den Patienten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunkts kann aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten als auch Personen, die mit der Behandlung des Patienten und der Erhebung der Zielkriterien betraut waren, waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunkts kann aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

•

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
