

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Eliglustat**

Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2015

## Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund .....	6
1. Einführung .....	8
2. Nutzenbewertung.....	10
2.1 Fragestellung .....	10
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	10
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	11
2.4 Studiencharakteristika.....	11
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	31
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	46
2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU.....	60
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	61
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Eliglustat .....	61
3.2 Design und Methodik der Studien ENGAGE und ENCORE.....	62
3.3 Wirksamkeit.....	64
3.4 Sicherheit.....	65
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	66
5. Zusammenfassung der Bewertung .....	67
Referenzen.....	70

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie ENGAGE

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in ENGAGE

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation in ENGAGE zu Beginn der Studie

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie ENCORE

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in ENCORE

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation in ENCORE zu Beginn der Studie

Tabelle 7: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studien ENGAGE und ENCORE

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial der Studien ENGAGE und ENCORE auf Studienebene

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial der Endpunkte in Studie ENGAGE

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial der Endpunkte in Studie ENCORE

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Tabelle 14: Zusammenfassung der Arzneimittelleinnahme der Studie ENGAGE

Tabelle 15: Zusammenfassung der Arzneimittelleinnahme der Studie ENCORE

Tabelle 16: Ergebnisse der prozentualen Änderung des Milzvolumens (in MN) aus ENGAGE und ENCORE

Tabelle 17: Ergebnisse für Stabilität des Gesundheitszustandes aus ENCORE

Tabelle 18: Ergebnisse für GD1-spezifische Analysen (Mobilität) aus ENGAGE und ENCORE

Tabelle 19: Ergebnisse für GD1-spezifische Analysen (Knochenschmerzen) aus ENGAGE und ENCORE

Tabelle 20: Ergebnisse für Erschöpfung aus ENGAGE und ENCORE

Tabelle 21: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus ENGAGE und ENCORE

Tabelle 22: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (MedDRA) aus ENGAGE und ENCORE

Tabelle 23: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus ENCORE

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ENGAGE

Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ENCORE für die Subpopulation 100 mg BID

## Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
BID	zweimal pro Tag („bis in die“)
BMB	Bone Marrow Burden Score (Knochenmarkinfiltration)
BPI	Brief Pain Inventory (Instrument zur Erfassung von Schmerzen)
CYP2D6	Cytochrom P450 Typ 2D6
CYP3A4	Cytochrom P450 Typ 3A4
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry (Dual-Röntgen-Absorptiometrie)
EMA	European Medicines Agency
EM	Extensive Metabolisers (schnelle Metabolisierer)
EPAR	European Public Assessment Report
ERT	enzyme replacement therapy (Enzymersatztherapie)
FAS	Full Analysis Set
FSS	Fatigue Severity Scale (Instrument zur Erfassung von Erschöpfung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GD1	Gaucher Disease Type 1 (Morbus Gaucher Typ 1)
GD1-DS3	Disease Severity Scoring System für Morbus Gaucher Typ 1
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IM	Intermediate Metabolisers (intermediäre Metabolisierer)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LSM	Modellbasierte Mittelwerte nach der Methode der kleinsten Quadrate
LSMD	Modellbasierte Mittelwertdifferenz nach der Methode der kleinsten Quadrate
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference

MN	Mehrfaches des Normalwertes
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Patientenzahl der Population
n	Patientinnen und Patienten, die in Analyse eingingen
n. a.	nicht angegeben
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (Nicht-steroidale Entzündungshemmer)
OR	Odds Ratio
PM	Poor Metabolisers (langsame Metabolisierer)
PPS	Per Protocol Set
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
q2w	alle zwei Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen (short form (36) health survey)
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SP	Subpopulation
SRT	Substrate Reduction Therapy (Substratreduktionstherapie)
SUE	Schwerwiegende/s Unerwünschte/s Ereignis/se
t	Studiendauer
U	Enzymeinheiten (Units)
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

## Hintergrund

Eliglustat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Eliglustat in seiner Sitzung am 23. Juni 2015 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. April 2015 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Juli 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1. Einführung

Morbus Gaucher ist eine erblich bedingte Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Sie wird autosomal-rezessiv vererbt. Ihre Ursache sind Mutationen im GBA-Gen in der Chromosomenregion 1q21 [4].

Sie ist gekennzeichnet durch einen Aktivitätsmangel des Enzyms Glukozerebrosidase. Dieses Enzym spielt eine Rolle im Fettstoffwechsel. Die verminderte Enzymaktivität führt zur Ansammlung von Glukozerebrosid (ein Glykolipid) in verschiedenen Geweben, typischerweise in der Leber, der Milz und den Knochen, selten in der Lunge und im Gehirn. Als Folge dessen entwickeln sich Symptome einer gestörten Blutbildung und eines gesteigerten Blutabbaus (Schwächezustände, Müdigkeit, häufige Blutergüsse und Blutungsneigung) und des Organbefalls (vergrößerte Milz und Leber sowie Knochenschmerzen). Mögliche Komplikationen sind Milzinfarkte und deren Superinfektion, selten Leberfibrose und dann evtl. Zirrhose. Bei Kindern werden verzögertes Wachstum und verspätete Pubertät beobachtet [4],[9].

Das klinische Erscheinungsbild ist sehr heterogen und abhängig vom Organbefall sowie der Restenzymaktivität. Drei Typen werden unterschieden [2-4,15]:

- Typ 1 (nicht neuronopathisch oder viszeral): hohe Restenzymaktivität, milder Verlauf mit sehr unterschiedlichen klinischen Symptomen, Alter bei der Diagnose 0 bis 90 Jahre, bei kontinuierlicher Therapie gute Prognose
- Typ 2 (akut neuronopathisch): besonders geringe Restenzymaktivität, frühzeitige neurologische Beteiligung mit Schluckstörungen und auch Anfallsleiden, schlechte Prognose, meist letal endend
- Typ 3 (chronisch neuronopathisch): mittlere Restenzymaktivität, etwa ab dem zweiten Lebensjahr Nervenschädigungen mit allgemeiner Entwicklungsverzögerung und typischer okulärer Symptomatik, relativ gute Prognose, aber mentale Retardierung

Von diesen Typen macht der Typ 1 95 % aller Fälle aus. Die Prävalenz des Typ 1 in der europäischen Allgemeinbevölkerung beträgt etwa 1:100.000 [23]. In der aschkenasisch-jüdischen und türkischen Bevölkerung kommt die Krankheit vermehrt vor [15].

Die Diagnose wird durch die Aktivitätsbestimmung der Glukozerebrosidase in Leukozyten des peripheren Blutes gesichert. Eine Genotypisierung ist möglich. Wegen der unsicheren Genotyp-Phänotyp-Korrelation sind prognostische Aussagen nur selten möglich [15].

Therapie der Wahl ist die Substitution des fehlenden Enzyms [15]. In Deutschland zugelassen sind die Wirkstoffe Imiglucerase und Velaglucerase alfa. Die Substratreduktion (SRT) mit Inhibitoren der Glukozerebrosid-Synthase ist eine alternative Therapie der zweiten Wahl [4]. In Deutschland zugelassen sind der Wirkstoff Miglustat sowie das, in dieser Nutzenbewertung zu bewertende, Eliglustat. Die SRT zielt darauf ab die Syntheserate des Hauptsubstrats Glukozerebrosid zu verringern und so an den gestörten Abbaustoffwechsel anzupassen und dadurch die Anreicherung von Glukozerebrosid zu verhindern. Der Wirkstoff wird oral eingenommen. Die empfohlene Dosierung beträgt 84 mg zweimal täglich für in Bezug auf CYP2D6 intermediäre (IM) oder schnelle Metabolisierer (EM) und einmal täglich für langsame



Metabolisierer (PM). Wegen des Metabolisierungsweges über CYP2D6 und CYP3A4 sind vielfältige Wechselwirkungen mit anderen Arznei- und Nahrungsmitteln zu beachten [11].

## 2. Nutzenbewertung

In diesem Abschnitt werden alle notwendigen Informationen zur Vorbereitung der Bewertung dargestellt.

### 2.1 Fragestellung

Eliglustat (Cerdelga®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

*„Eliglustat (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, intermediäre Metabolisierer oder schnelle Metabolisierer sind“ [11].*

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

Daten aus zwei pivotalen Studien fließen in diese Nutzenbewertung ein:

- ENGAGE – GZGD02507<sup>1</sup>: eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat bei Menschen mit Morbus Gaucher Typ 1
- ENCORE – GZGD02607<sup>2</sup>: eine randomisierte, multizentrische, multinationale, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat bei Menschen mit Morbus Gaucher Typ 1, die unter einer Enzymersatztherapie therapeutische Ziele erreicht hatten

Das Studienprotokoll zu einer laufenden Phase-III-Studie (EDGE – GZGD03109) und Daten aus zwei einarmigen Phase-II-Studien (GZGD00304, GZGD03310 substudy) liegen vor, fließen in diese Nutzenbewertung jedoch nicht ein.

---

<sup>1</sup> Im Folgenden ENGAGE genannt.

<sup>2</sup> Im Folgenden ENCORE genannt.

## 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Eliglustat wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Eliglustat
- Unterlagen der Zulassungsbehörden, insbesondere der „Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report“ der EMA [7] und das „Statistical Review“ der FDA [5]
- Studienberichte inklusive Studienprotokolle und statistischen Analyseplänen der Studien ENGAGE und ENCORE

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Eliglustat basieren auf den Zulassungsstudien ENGAGE sowie ENCORE. Die Studien sowie Interventionen und Eigenschaften der Studienpopulationen werden in Tabelle 1 bis Tabelle 6 dargestellt.

### Studie ENGAGE

In diesem Abschnitt werden die Eigenschaften des Designs, der Intervention und der Patientenpopulation der Studie ENGAGE beschrieben.

*Tabelle 1: Charakterisierung der Studie ENGAGE*

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisiert</li> <li>• multizentrisch, international</li> <li>• doppelblind</li> <li>• Phase III</li> <li>• Parallelgruppendesign mit zwei Behandlungsarmen               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eliglustat vs. Placebo,</li> <li>○ Verhältnis 1:1,</li> <li>○ Stratifizierung nach Milzvolumen bei Einschluss (<math>\leq 20</math> MN und <math>&gt; 20</math> MN)</li> </ul> </li> <li>• Ziele der Studie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Primär: Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat nach 39-wöchiger Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1</li> <li>○ Sekundär: Nachweis der Langzeit-Wirksamkeit, Langzeit-Sicherheit und Pharmakokinetik-Parameter von Eliglustat bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung				
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 16 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung</li> <li>• Tanner-Stadium<sup>1)</sup> <math>\geq</math> 4 vor Randomisierung</li> <li>• GD1-Diagnose mittels dokumentierter <math>\beta</math>-Glukosidase-Defizienz durch Enzym-Assay</li> <li>• Innerhalb der Screeningphase vorhandene GD1-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hämoglobinspiegel von 8-11 g/dl (w) und 8-12 g/dl (m) und/oder Thrombozyten 50.000-130.000/mm<sup>3</sup>, Mittelwert aus zwei Messungen</li> <li>○ Splenomegalie, definiert als Milzvolumen von 6-30 des Mehrfachen des Normalwerts (MN)</li> <li>○ bei vorhandener Hepatomegalie, Lebertvolumen <math>&lt;</math> 2,5 MN</li> </ul> </li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen dokumentierten negativen Schwangerschaftstest vor der Randomisierung nachweisen</li> <li>• Teilnehmende innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung nicht mit SRT behandelt oder innerhalb von 9 Monaten vor der Randomisierung nicht mit Enzyersatztherapie (ERT) behandelt</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit einem der folgenden Arzneimittel innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prüfmedikation</li> <li>○ Arzneimittel, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können</li> <li>○ CYP3A4-Induktoren</li> <li>○ Starke CYP3A4 oder CYP2D6-Inhibitoren, bei Patientinnen und Patienten, die langsam metabolisieren, u. a.</li> </ul> </li> <li>• Teilweise oder vollständige Splenektomie, Hinweis auf neurologische oder pulmonale Symptome im Zusammenhang mit GD1, bestehende Knochenerkrankung und Knochenkrise<sup>2)</sup> innerhalb der letzten 12 Monate vor der Randomisierung</li> <li>• Transfusionsabhängigkeit in den letzten drei Monaten vor der Randomisierung, Anämie aufgrund anderer, unbehandelter oder trotz Behandlung instabiler Erkrankungen als GD1</li> <li>• 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 Menschen mit Gilbert-Syndrom</li> </ul>				
<b>Interventionen und Zahl der Teilnehmenden</b>	<table border="1" data-bbox="595 1574 1201 1664" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th data-bbox="595 1574 898 1619">Eliglustat</th> <th data-bbox="906 1574 1201 1619">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="595 1619 898 1664" style="text-align: center;">N=20</td> <td data-bbox="906 1619 1201 1664" style="text-align: center;">N=20</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Fallzahlplanung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zielkriterium: Verringerung des Milzvolumens in MN</li> <li>• erwartete Verbesserung in Interventionsgruppe: 25 % nach 39 Wochen</li> <li>• erwartete Abbruchrate („drop-out“): 20 %</li> <li>• Typ-1-Fehler (<math>\alpha</math>): 5 %</li> <li>• Typ-2-Fehler (<math>\beta</math>): 92 %</li> <li>• Standardabweichung: 15 %</li> <li>• statistischer Test: Zweistichproben-t-Test, zweiseitig</li> <li>• benötigte Fallzahl: 36</li> </ul>	Eliglustat	Placebo	N=20	N=20
Eliglustat	Placebo				
N=20	N=20				

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Studienpopulationen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FAS: alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Placebo erhalten haben (entspricht ITT-Population)</li> <li>• PPS: alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 80 % der Studienmedikation eingenommen haben und/oder ohne wesentliche Abweichungen vom Studienprotokoll</li> <li>• Sicherheitspopulation: identisch mit FAS</li> </ul>
<p><b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b></p>	<p><b>Studiendauer</b> Nach einer 45-Tage dauernden Rekrutierung ("screening period") beginnt die <b>39 Wochen</b> lange zweiarmige, placebokontrollierte, doppelblinde, primäre Behandlungsphase. Nach dieser erhalten in der offenen und unkontrollierten Langzeitbehandlungsphase <u>alle</u> Patientinnen und Patienten Eliglustat.</p> <p><b>Studienverlauf</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erste Einverständniserklärung: 05. November 2009;</li> <li>• letzte Visite für primäre Behandlungsphase (39 Wochen): 12. Juli 2012;</li> <li>• Datenschnitt/Ende für primäre Behandlungsphase: 18. Juli 2012</li> <li>• Langzeitbehandlungsphase (mindestens 130 Wochen bis zu 6 Jahre): läuft</li> <li>• Datenschnitt für Langzeitbehandlungsphase (78 Wochen): 07. Mai 2014</li> <li>• Follow-up-Zeitraum umfasst max. 6 Jahre (plus 30 bis 37 Tage)</li> </ul> <p><b>Ort der Durchführung</b> Die Studie wurde in 26 klinischen Zentren in Ländern Lateinamerikas, des mittleren Ostens, Nordafrikas und Europas sowie in den USA, Kanada und Indien durchgeführt.</p>
<p><b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b></p>	<p><b>Primäres Zielkriterium</b> Prozentuale Änderung des Milzvolumens vom Ausgangswert („baseline“) zum Wert in Woche 39.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prozentuale Änderung des Lebervolumens vom Ausgangswert zum Wert in Woche 39</li> <li>• prozentuale Änderung der Thrombozytenzahl vom Ausgangswert zum Wert in Woche 39</li> <li>• absolute Änderung des Hämoglobinspiegels vom Ausgangswert zum Wert in Woche 39</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prozentuale Änderung der krankheitsspezifischen Biomarker (Chitotriosidase, CCL17)</li> <li>• prozentuale Änderung der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkelknochens</li> <li>• andere Biomarker</li> <li>• absolute Änderung der T- und Z-Werte von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelknochen</li> <li>• absolute Änderung des Grads der Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden [BMB])</li> <li>• GD1-spezifische Analysen (Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen)</li> <li>• Lebensqualität (brief pain inventory [BPI], fatigue severity scale [FSS], 36-item short form health survey [SF-36])</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gaucher disease severity scoring system [GD1-DS3]</li> <li>• Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die therapeutischen Zielwerte erreicht haben</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>• medizinische Ereignisse von besonderem Interesse (definiert als klinisch relevante kardiale Arrhythmien, die bei elektrophysiologischem Monitoring identifiziert wurden und nicht die Kriterien für ein SUE erfüllen)</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (m/w)</li> <li>• Alter (&gt;/&lt; 30,4 (median))</li> <li>• CYP2D6-Metabolisierungsstatus</li> <li>• Milzvolumen (<math>\leq</math> 20 MN und <math>&gt;</math> 20 MN)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Die Tanner-Stadien dienen der Stadieneinteilung der sekundären Geschlechtsmerkmale des Menschen. Bewertet werden die Brustdrüsenentwicklung und Schambehaarung bei Frauen sowie die Genitalentwicklung und Schambehaarung bei Männern. [20,21]

<sup>2)</sup> Fieberhafte Knochenbeschwerden mit intensiven, akuten Schmerzen und schwerem Krankheitsgefühl. [3,10]

Im Verlauf der Studie wurde das Studienprotokoll (Original vom 31. März 2009) sechsmal geändert. Davon betrafen fünf Änderungen alle Studienzentren, eine betraf nur Großbritannien (22. Juli 2009). Die folgende Dokumentation ist reduziert auf Modifikationen, die relevant für die Nutzenbewertung sind:

#### **Änderung 3 (global) vom 25. Februar 2010:**

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

#### **Änderung 4 (global) vom 10. November 2010:**

Basierend auf Ergebnissen der Phase-II-Studie (GZGD00304) und des Gaucher-Registers, die ein mögliches positives Ansprechen auf Eliglustat andeuteten, wurde die Zielpopulation ausgeweitet:

- Aufnahme der Patientinnen und Patienten ab einem Milzvolumen von 6 MN, anstatt ab einem Volumen von 8 MN
- Erhöhung der Thrombozytenzahl von mindestens 100.000/mm<sup>3</sup> auf mindestens 130.000/mm<sup>3</sup>
- Aufnahme trotz des radiologischen Beweises einer Knochenbeteiligung in Abwesenheit klinischer Symptome; zuvor führte jede dokumentierte Knochenbeteiligung zum Ausschluss

Weitere Änderungen zu diesem Zeitpunkt:

Modifizierung der Analyse von Organvolumenmessungen von Patientinnen und 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.

#### **Änderung 5 (global) vom 12. Juli 2011:**

Wurde eingeführt, nachdem hohe Schwankungen der Plasmakonzentrationen von Eliglustat in der Studie ENGAGE und anderen Phase-III-Studien beobachtet worden sind. Es wurde die zusätzliche Beobachtung von Patientinnen und Patienten mit einer Spitzenplasmakonzentration  $\geq 150$  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.

Weitere Änderungen zu diesem Zeitpunkt:

Ausweitung der Definition der medical event of interest: Jegliche Form von Synkope wurde eingeschlossen, nicht nur als Folge von Herzrhythmusstörungen.

#### **Änderung 6 (global) vom 27. März 2012:**

- Ausweitung der gesamten Studiendauer (aufgrund von Verzögerungen bei der Rekrutierung)
- 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 Patientinnen und Patienten verringert wurde

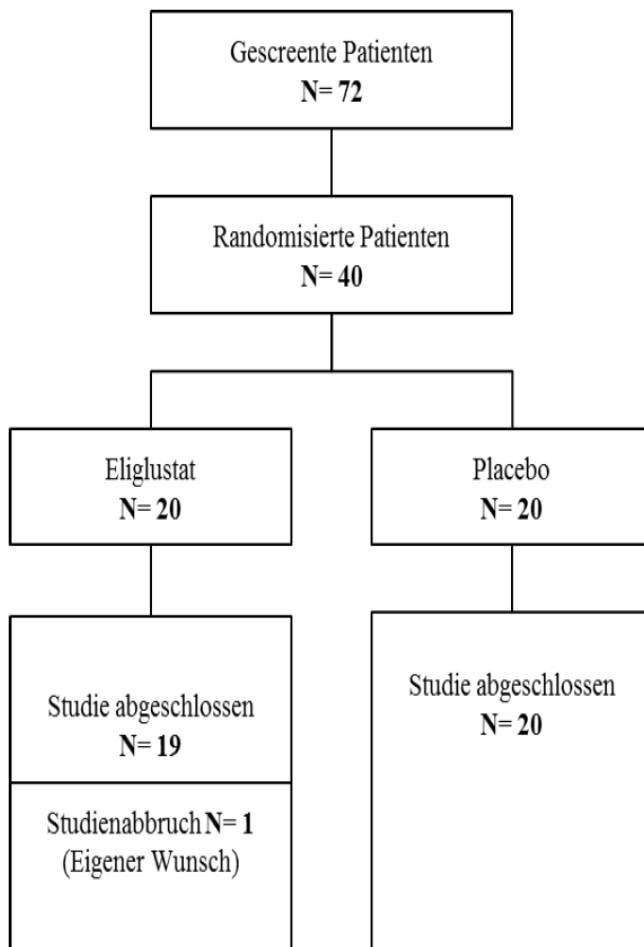


Abbildung 1: Patientenfluss der Studie ENGAGE (Kopie von Abbildung 4-19 aus Modul 4 des Herstellerdossiers)



Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in ENGAGE

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eliglustat</li> <li>• wird oral eingenommen, Kapseln mit Wasser geschluckt</li> </ul> <p><u>Primäre Behandlungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1 - Woche 4: 50 mg Eliglustat zweimal pro Tag</li> <li>• Woche 4 - Woche 39: Dosis abhängig von der Konzentration von Genz-99067 (aktive Form von Eliglustat) im Plasma, die individuell bestimmt wird: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bei Genz-99067 <math>\geq</math> 5 ng/ml an Woche 2 weiterhin 50 mg zweimal pro Tag</li> <li>○ bei Genz-99067 <math>&lt;</math> 5 ng/ml 100 mg zweimal pro Tag</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Langzeitbehandlungsphase:</u> Nach Woche 39 erhielten alle Patientinnen und Patienten Eliglustat bis Studienende (open label):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 39 - Woche 43: 50 mg Eliglustat zweimal pro Tag</li> <li>• 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"> <li>○ bei Genz-99067 <math>\geq</math> 5 ng/ml in Woche 41 weiterhin 50 mg zweimal pro Tag</li> <li>○ bei Genz-99067 <math>&lt;</math> 5 ng/ml in Woche 41 100 mg zweimal pro Tag</li> </ul> </li> <li>• Woche 47 - Studienende: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bei Genz-99067 <math>\geq</math> 5 ng/ml in Woche 45 gleiche Dosis</li> <li>○ bei Genz-99067 <math>&lt;</math> 5 ng/ml in Woche 45 Erhöhung der Dosis von 50 auf 100 mg zweimal pro Tag bzw. von 100 auf 150 mg zweimal pro Tag</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> <li>• wird oral eingenommen, Kapseln mit Wasser geschluckt</li> </ul> <p><u>Primäre Behandlungsphase:</u> Tag 1 - Woche 39: zwei Placebo-Kapseln pro Tag</p>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation/Nahrungsmittel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grapefruit, Grapefruitsaft und Grapefruitprodukte ab 72 Stunden vor der ersten Dosis und im Studienverlauf für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten</li> <li>• Arzneimittel, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können für alle</li> <li>• CYP3A4-Induktoren für alle</li> <li>• starke CYP3A4-Inhibitoren für CYP2D6-PMs<sup>1)</sup></li> <li>• starke CYP3A4-Inhibitoren für CYP2D6-non-PMs<sup>2)</sup></li> <li>• starke CYP2D6-Inhibitoren für CYP2D6-non-PMs<sup>2)</sup></li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Abschluss der Dosisanpassungen (mindestens vier Wochen später) ist die vorübergehende Anwendung der oben genannten Medikamente zur Behandlung akuter Erkrankungszustände erlaubt. Sie sollten nicht häufiger als zweimal zum Einsatz kommen.</li> <li>• Die dauerhafte Anwendung von starken CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitoren<sup>1)</sup> für CYP2D6-non-PMs<sup>2)</sup> ist dann zulässig, wenn die Einnahme bereits vor Randomisierung erfolgte und im Verlauf der primären Behandlungsphase die Dosierung gleich bleibt.</li> <li>• In Abhängigkeit vom Metabolisierungsstatus ist während der Langzeitbehandlungsphase die Anwendung der oben genannten Medikamente unter bestimmte Bedingungen zulässig. Detaillierte Informationen bieten Studienprotokoll und -manual.</li> </ul>	

<sup>1)</sup> Eingeschlossen sind langsame CYP2D6-Metabolisierer und Menschen, deren CYP2D6-Aktivität unbekannt ist und deren CYP2D6-Allele als inaktiv identifiziert wurden.

<sup>2)</sup> Eingeschlossen sind intermediäre, schnelle und/oder ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer und Menschen, deren CYP2D6-Aktivität unbekannt ist und die Träger eines aktiven CYP2D6-Allels sind.

*Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation in ENGAGE zu Beginn der Studie  
(ITT-Population, siehe Tabelle 1)*

<b>ENGAGE</b>	<b>Eliglustat (N=20)</b>	<b>Placebo (N=20)</b>
<b>Demographische Merkmale</b>		
<i>Alter an Tag 1 der Studie (Jahre)</i> Mittelwert (SD) min - max	31,6 (11,55) 16,6 - 62,9	32,1 (11,26) 16,1 - 59,3
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	8 (40) 12 (60)	12 (60) 8 (40)
<i>Abstammung, n (%)</i> weiß asiatisch	19 (95) 1 (5)	20 (100) 0
<i>Jüdische Herkunft, n (%)</i> ja <sup>1</sup> nein	3 (15) 17 (85)	8 (40) 12 (60)
<i>Ethnizität, n (%)</i> nicht spanisch oder lateinamerikanisch spanisch oder lateinamerikanisch	18 (90) 2 (10)	20 (100) 0
<i>Gewicht (kg)</i> Mittelwert (SD) min - max	64,8 (11,74) 40,0 - 81,7	68,6 (17,17) 46,0 - 102,2
<i>Größe (cm)</i> Mittelwert (SD) min - max	166,2 (9,91) 149,0 - 184,0	170,0 (12,02) 147,9 - 192,0
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> Mittelwert (SD) min - max	23,3 (2,74) 18,0 - 27,7	23,4 (3,54) 18,4 - 30,9
<i>Raucherstatus</i> kein derzeit früher	12 (60) 1 (5) 7 (35)	13 (65) 2 (10) 5 (25)
<i>CYP2D6-Metabolisierungsstatus, n (%)</i> langsam intermediär schnell ultraschnell	0 1 (5) 18 (90) 1 (5)	0 2 (10) 18 (90) 0

<b>ENGAGE</b>	<b>Eliglustat (N=20)</b>	<b>Placebo (N=20)</b>
<b>Krankheitsmerkmale</b>		
<i>Morbus-Gaucher-Genotyp, n (%)</i>		
N370S/andere	8 (40)	8 (40)
N370S/N370S	5 (25)	6 (30)
N370S/L444P	2 (10)	4 (20)
L444P/andere	3 (15)	1 (5)
andere/andere	2 (10)	1 (5)
<i>Chitotriosidase-Genotyp-Kategorie, n (%)</i>		
normal	13 (65)	16 (80)
heterozygot	6 (30)	4 (20)
homozygot	1 (5)	0
<i>Restenzymaktivität der <math>\beta</math>-Glukozerebrosidase (mmol/h/mg)</i>		
Mittelwert (SD)	2,29 (3,380)	2,04 (3,793)
min - max	0,0 - 15,7	0,0 - 15,5
<i>Alter bei GD1-Diagnose (Jahre)<sup>2)</sup></i>		
Mittelwert (SD)	22,26 (9,613)	20,07 (13,154)
min - max	3,0 - 42,0	4,0 - 49,7
<i>Alter beim Auftreten der ersten GD1-Symptome (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	16,74 (10,526)	15,22 (12,362)
min - max	3,0 - 38,0	0,0 - 37,0
<i>Milzvolumenschweregrad, n (%)</i>		
niedrig ( $\leq 20$ MN)	16 (80)	17 (85)
hoch ( $> 20$ MN)	4 (20)	3 (15)
<i>Splenomegalie-Schwere, n (%)<sup>3)</sup></i>		
moderat	12 (60)	15 (75)
schwer	8 (40)	5 (25)
<i>Hepatomegalie-Schwere, n (%)<sup>3)</sup></i>		
keine/mild	6 (30)	9 (45)
moderat	14 (70)	11 (55)
<i>Anämie-Schwere, n (%)<sup>3)</sup></i>		
keine	15 (75)	17 (85)
mild	2 (10)	2 (10)
moderat	2 (10)	1 (5)
schwer	1 (5)	0
<i>Thrombozytopenie-Schwere, n (%)<sup>3)</sup></i>		
mild	0	3 (15)
moderat	17 (85)	13 (65)
schwer	3 (15)	4 (20)
<i>Knochenerkrankung-Schwere, n (%)<sup>3)</sup></i>		
keine	10 (50)	9 (45)
mild	7 (35)	10 (50)
moderat	2 (10)	1 (5)
schwer	1 (5)	0

ENGAGE	Eliglustat (N=20)	Placebo (N=20)
Lungenerkrankung-Schwere, n (%) <sup>3)</sup> keine	20 (100)	20 (100)
Wachstumsverzögerung, n (%) ja	1 (5)	1 (5)
nein	19 (95)	19 (95)

<sup>1)</sup> Eingeschlossen sind aschkenasische und sephardische Juden.

<sup>2)</sup> Wenn 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 eine Person der Eliglustat-Gruppe war das Datum der Diagnosestellung nicht verfügbar und bei je einer Person beider Behandlungsgruppen war das Datum des ersten Auftretens von Symptomen unbekannt.

<sup>3)</sup> Die Krankheitsschwere wurde wie folgt definiert:

- Splenomegalie: mild: < 5 MN Milzvolumen; moderat: > 5 bis ≤ 15 MN; schwer: > 15 MN.
- Hepatomegalie: mild: < 1,25 MN Lebertvolumen; moderat: ≥ 1,25 bis ≤ 2,50 MN; schwer: > 2,50 MN.
- Anämie: keine: Hämoglobin ≥ 12 g/dl (männlich), ≥ 11 g/dl (weiblich); mild: ≥ 11 bis < 12 g/dl (männlich), ≥ 10 bis < 11 g/dl (weiblich); moderat: ≥ 9 bis < 11 g/dl (männlich), ≥ 9 bis < 10 g/dl (weiblich); schwer: < 9 g/dl.
- Thrombozytopenie: keine: Plättchen ≥ 130.000 bis ≤ 400.000/mm<sup>3</sup>; mild: ≥ 100.000 bis < 130.000/mm<sup>3</sup>; moderat: ≥ 60.000 bis < 100.000/mm<sup>3</sup>; schwer: < 60.000/mm<sup>3</sup>.
- Knochen- und Lungenerkrankung: Schweregradeinschätzung basiert auf klinischer Bewertung der Untersuchenden.

## Studie ENCORE

In diesem Abschnitt werden die Eigenschaften des Designs, der Intervention und der Patientenpopulation der Studie ENCORE beschrieben.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie ENCORE

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisiert</li> <li>• multizentrisch, multinational</li> <li>• offen</li> <li>• Phase III</li> <li>• Parallelgruppendesign mit zwei Behandlungsarmen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eliglustat vs. Imiglucerase,</li> <li>○ Verhältnis 2:1,</li> <li>○ Stratifizierung nach ERT-Dosis (&lt; 35 U/kg alle zwei Wochen oder ≥ 35 U/kg alle zwei Wochen) vor jeglicher Therapieänderung</li> </ul> </li> <li>• Nichtunterlegenheitsstudie</li> <li>• Ziele der Studie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Primär: Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase nach einer 52-wöchigen Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die mit ERT einen stabilen Gesundheitszustand aufwiesen (d. h. die therapeutische Zielwerte durch ERT erreicht haben)</li> <li>○ Sekundär: Nachweis, dass Patientinnen und Patienten, die mit ERT bereits stabilisiert waren, nach Wechsel auf eine Eliglustat-Therapie nach 52 Wochen einen stabilen Gesundheitszustand zeigten</li> <li>○ Tertiär: Langzeit-Wirksamkeit, Langzeit-Sicherheit und Pharmakokinetik-Parameter von Eliglustat bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die mit ERT einen stabilen Gesundheitszustand zeigten</li> </ul> </li> </ul>

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Eliglustat**

Charakteristikum	Beschreibung				
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung</li> <li>• Tanner-Stadium<sup>1)</sup> <math>\geq</math> 4 vor Randomisierung</li> <li>• GD1-Diagnose mittels dokumentierter <math>\beta</math>-Glukosidase-Defizienz durch Enzym-Assay</li> <li>• Behandlung mit ERT für mindestens 3 Jahre vor der Randomisierung; für mindestens 6 von 9 Monaten vor der Randomisierung mussten die Teilnehmenden eine monatliche Dosis einer zugelassenen ERT von 30 U/kg bis 130 U/kg erhalten haben</li> <li>• Die folgenden therapeutischen Zielwerte für GD1 mussten vor Randomisierung erreicht werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine Knochenkrise<sup>2)</sup> und keine Symptome einer Knochenbeteiligung (wie Knochenschmerzen in Bezug auf Knochennekrosen oder Knochenbrüchen innerhalb des letzten Jahres)</li> <li>○ Hämoglobinspiegel von <math>\geq</math> 11 g/dl (w) und <math>\geq</math> 12 g/dl (m) in der Screeningphase</li> <li>○ Thrombozyten <math>\geq</math> 100.000/mm<sup>3</sup> in der Screeningphase</li> <li>○ Milzvolumen <math>&lt;</math> 10 MN oder Splenektomie (vorausgesetzt, dass diese mehr als drei Jahre vor Randomisierung aufgetreten ist)</li> <li>○ Lebertvolumen <math>&lt;</math> 1,5 MN</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit SRT innerhalb der letzten 6 Monaten vor Randomisierung</li> <li>• Behandlung mit einem der folgenden Arzneimittel innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prüfmedikation</li> <li>○ 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)</li> <li>○ CYP3A4-Induktoren (Ausnahme: Medikation, die als Begleitmedikation zur ERT-Infusionen verwendet wurde, war bis 7 Tage vor Randomisierung erlaubt)</li> <li>○ Starke CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitoren, bei Patientinnen und Patienten, die langsam metabolisieren, u. a.</li> </ul> </li> <li>• Transfusionsabhängigkeit</li> <li>• bestehende Krampfadern oder Leberinfarkt, Blutwerte zu Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Bilirubin, die 2-fach über der Obergrenze von Normal liegen, ausgenommen sind Menschen mit Gilbert-Syndrom</li> </ul>				
<b>Interventionen und Zahl der Teilnehmenden</b>	<table border="1" data-bbox="595 1709 1204 1798"> <thead> <tr> <th data-bbox="595 1709 901 1753">Eliglustat</th> <th data-bbox="901 1709 1204 1753">Imiglucerase</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="595 1753 901 1798">N=106</td> <td data-bbox="901 1753 1204 1798">N=54</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Fallzahlplanung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zielkriterium: prozentualer Anteil der Patientinnen und Patienten, die die therapeutischen Zielwerte stabil gehalten haben (nach 52 Wochen)</li> <li>• erwartete Stabilitätsrate aktiver Komparator (Imiglucerase): 95 %</li> <li>• erwartete Stabilitätsrate Testintervention (Eliglustat): 85 %</li> </ul>	Eliglustat	Imiglucerase	N=106	N=54
Eliglustat	Imiglucerase				
N=106	N=54				

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erwartete Abbruchrate („drop-out“): 20 %</li> <li>• Typ-1-Fehler (<math>\alpha</math>): 2,5 %</li> <li>• Typ-2-Fehler (<math>\beta</math>): 85 %</li> <li>• Nichtunterlegenheitsgrenze: 25 %</li> <li>• statistischer Test: einseitig</li> <li>• benötigte Fallzahl: 150</li> </ul> <p><b>Studienpopulationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FAS: alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Eliglustat oder Imiglucerase erhalten haben (entspricht ITT)</li> <li>• PPS: alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 80 % der Studienmedikation eingenommen haben und/oder ohne wesentliche Abweichungen vom Studienprotokoll, alle erforderlichen Messwerte zu Beginn der Studie und aus Woche 52 zur Beurteilung des primären Endpunkts liegen vor</li> <li>• SP 100 mg BID<sup>3</sup>): alle gemäß Fachinformation behandelten Patientinnen und Patienten (100 mg Eliglustat zweimal pro Tag)</li> <li>• Sicherheitspopulation: identisch mit FAS</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Studiendauer</b></p> <p>Nach einer 45-Tage dauernden Rekrutierung („screening period“) beginnt die <b>52 Wochen</b> lange zweiarmige, aktiv kontrollierte, offene, primäre Behandlungsphase. Nach dieser erhalten in der unkontrollierten Langzeitbehandlungsphase <u>alle</u> Patientinnen und Patienten Eliglustat.</p> <p><b>Studienverlauf</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenrekrutierung: 15. September 2009 bis 4. November 2011</li> <li>• letzte Visite für primäre Behandlungsphase (52 Wochen): 09. November 2012</li> <li>• Datenschnitt/Ende für primäre Behandlungsphase: 09. November 2012</li> <li>• Langzeitbehandlungsphase (mindestens 104 Wochen bis zu 5,5 Jahre): läuft</li> <li>• Datenschnitt für Langzeitbehandlungsphase (104 Wochen): 14. Mai 2014</li> <li>• Follow-up-Zeitraum umfasst max. 5,5 Jahre (plus 30 bis 37 Tage)</li> </ul> <p><b>Ort der Durchführung:</b></p> <p>Die Studie wurde in 39 klinischen Zentren in Ländern Lateinamerikas, des mittleren Ostens und Europas sowie in den USA, Kanada und Australien durchgeführt.</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentualer Anteil der Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 52 Wochen einen stabilen Gesundheitszustand zeigten. Die Stabilität musste gezeigt werden in <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hämoglobinspiegel fällt gegenüber der Ausgangswerte nicht um mehr als 1,5 g/dl.</li> <li>○ Thrombozytenzahl fällt gegenüber der Ausgangswerte nicht um mehr als 25 %.</li> <li>○ Größe der Milz (in MN) nimmt gegenüber der Ausgangswerte nicht um mehr als 25 % zu (nicht zutreffend bei totaler Splenektomie)</li> <li>○ Größe der Leber (in MN) nimmt gegenüber der Ausgangswerte nicht um mehr als 20 % zu.</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Änderung des Lebertolumens</li> <li>• Prozentuale Änderung der Thrombozytenzahl</li> <li>• Absolute Änderung des Hämoglobinspiegels</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Änderung der T- und Z-Werte und Knochendichte von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelknochen</li> <li>• Prozentuale Änderung der krankheitsspezifischen Biomarker (Chitotriosidase, CCL17)</li> <li>• Andere Biomarker</li> <li>• Absolute Änderung der Knochenmarkinfiltration (Bone Marrow Burden (BMB))</li> <li>• GD1-spezifische Analysen (Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen)</li> <li>• Lebensqualität (brief pain inventory [BPI], fatigue severity scale [FSS], 36-item short form health survey [SF-36])</li> <li>• Gaucher disease severity scoring system [GD1-DS3]</li> <li>• Therapiepräferenz (orale vs. intravenöse Therapie)</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Ereignisse (UE),</li> <li>• schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>• medizinische Ereignisse von besonderem Interesse (definiert als klinisch relevante kardiale Arrhythmien, die bei elektrophysiologischem Monitoring identifiziert wurden und nicht die Kriterien für ein SUE erfüllen)</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (m/w)</li> <li>• Alter (&gt;/&lt; 36,9 (median))</li> <li>• CYP2D6-Metabolisierer-Status</li> <li>• ERT-Dosis (&lt; 35 U/kg alle zwei Wochen oder ≥ 35 U/kg alle zwei Wochen)</li> <li>• für die Eliglustat-Gruppe: Talsohle der Plasmakonzentration (&lt; 5 ng/ml und ≥ 5 ng/ml)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Die Tanner-Stadien dienen der Stadieneinteilung der sekundären Geschlechtsmerkmale des Menschen. Bewertet werden die Brustdrüsenentwicklung und Schambehaarung bei Frauen sowie die Genitalentwicklung und Schambehaarung bei Männern. [20,21]

<sup>2)</sup> Fieberhafte Knochenbeschwerden mit intensiven, akuten Schmerzen und schwerem Krankheitsgefühl. [3,10]

<sup>3)</sup> Exklusiv für Herstellerdossier.

Im Verlauf der Studie wurde das Studienprotokoll (Original vom 22. Mai 2009) sechsmal geändert. Davon betrafen fünf Änderungen alle Studienzentren, eine betraf nur Großbritannien. Die folgende Dokumentation ist reduziert auf Modifikationen, die relevant für die Nutzenbewertung sind:

#### Änderung 2 (global) vom 5. Oktober 2009

- Verlängerung der primären Behandlungsphase auf 52 Wochen nach Beratung durch die Zulassungsbehörden
- Wechsel von einer unkontrollierten Studie zu einem Nichtunterlegenheitsstudiendesign nach Beratung durch die Zulassungsbehörden

**Änderung 4 (global) vom 29. November 2010:**

Falls zwei Organvolumenmessungen 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.

**Änderung 5 (global) vom 6. Juli 2011:**

Die Änderung wurde vorgenommen, da die hohe Variabilität der Plasmakonzentrationen von Genz-99067 weitere Überwachung bedürfen (Patientinnen und Patienten mit  $\geq 150$  ng/ml).

Weitere Änderungen zu diesem Zeitpunkt:

Aufnahme des von der FDA empfohlenen Endpunkts: Prozentuale Änderung des Milzvolumens vom Ausgangswert zur Woche 52.



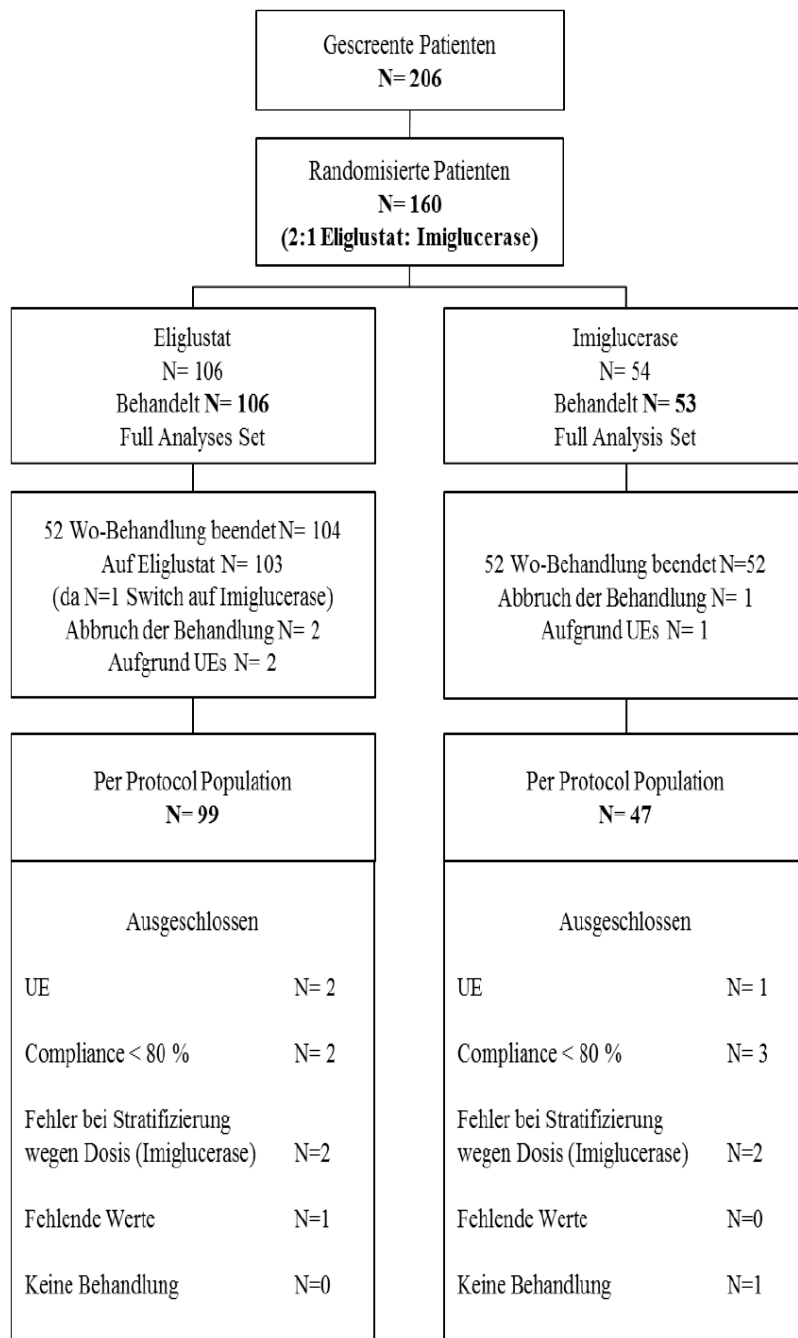


Abbildung 2: Patientenfluss der Studie ENCORE (Kopie von Abbildung 4-20 aus Modul 4 des Herstellerdossiers)

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in ENCORE

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eliglustat</li> <li>• wird oral eingenommen, Kapseln mit Wasser geschluckt</li> </ul> <p><u>Primäre Behandlungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1 - Woche 4: 50 mg Eliglustat zweimal pro Tag</li> <li>• 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"> <li>○ bei Genz-99067 <math>\geq 5</math> ng/ml in Woche 2 weiterhin 50 mg zweimal pro Tag</li> <li>○ bei Genz-99067 <math>&lt; 5</math> ng/ml 100 mg zweimal pro Tag</li> </ul> </li> <li>• 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"> <li>○ bei Genz-99067 <math>\geq 5</math> ng/ml in Woche 6 weiterhin 50 mg zweimal pro Tag bzw. 100 mg zweimal pro Tag</li> <li>○ bei Genz-99067 <math>&lt; 5</math> ng/ml 100 mg zweimal pro Tag (bei vorher 50 mg zweimal pro Tag) oder 150 mg zweimal pro Tag (bei vorher 100 mg zweimal pro Tag)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Langzeit-Behandlungsphase:</u> Nach Woche 52 erhielten alle Patientinnen und Patienten Eliglustat bis Studienende (open label). Falls bei den Teilnehmenden eine Genz-99067-Konzentration <math>\geq 150</math> ng/ml auftrat, wurden sie vorübergehend nicht mit Eliglustat behandelt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imiglucerase</li> <li>• Nach dem Auflösen und Verdünnen wird das Präparat durch intravenöse Infusion verabreicht.</li> </ul> <p><u>Primäre Behandlungsphase:</u> Tag 1 - Woche 52: Behandlung mit Imiglucerase alle zwei Wochen in der Konzentration, wie vor Einschluss in die Studie Nach 52 Wochen wechselten die Patientinnen und Patienten die Behandlung von Imiglucerase zu Eliglustat. Mit der Einstellung der Dosis wurde entsprechend der Eliglustat-Behandlung während der primären Behandlungsphase verfahren.</p>
<p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation/Nahrungsmittel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grapefruit, Grapefruitsaft und Grapefruitprodukte im gesamten Studienverlauf</li> <li>• Arzneimittel, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können für alle</li> <li>• CYP3A4-Induktoren für alle</li> <li>• starke CYP3A4-Inhibitoren für CYP2D6-PMs<sup>1)</sup></li> <li>• starke CYP3A4-Inhibitoren für CYP2D6-non-PMs<sup>2)</sup></li> <li>• starke CYP2D6-Inhibitoren für CYP2D6-non-PMs<sup>2)</sup></li> </ul> <p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Abschluss der Dosisanpassungen</li> </ul>	<p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation/Nahrungsmittel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grapefruit, Grapefruitsaft und Grapefruitprodukte in der Langzeitbehandlungsphase</li> <li>• Arzneimittel, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können für alle (ab 7 Tage vor der ersten Dosis Eliglustat)</li> <li>• CYP3A4-Induktoren für alle (ab 7 Tage vor der ersten Dosis Eliglustat)</li> <li>• starke CYP3A4-Inhibitoren für CYP2D6-PMs<sup>1)</sup> (ab 7 Tage vor der ersten Dosis Eliglustat)</li> <li>• starke CYP3A4-Inhibitoren für CYP2D6-non-PMs<sup>2)</sup> (ab 30 Tage vor der ersten Dosis von Eliglustat, als Prämedikation für Imiglucerase ab 7 Tage vor der ersten Dosis Eliglustat)</li> </ul>

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Eliglustat**

Intervention	Kontrolle
<p>(mindestens vier Wochen später) ist die vorübergehende Anwendung der oben genannten Medikamente zur Behandlung akuter Erkrankungszustände erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die dauerhafte Anwendung von starken CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitoren für CYP2D6-non-PMs<sup>2)</sup> ist dann zulässig, wenn die Einnahme bereits vor Randomisierung erfolgte und im Verlauf der primären Behandlungsphase die Dosierung gleich bleibt.</li> </ul> <p>In Abhängigkeit vom Metabolisierungsstatus ist während der Langzeitbehandlungsphase die Anwendung der oben genannten Medikamente unter bestimmten Bedingungen zulässig.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>starke CYP2D6-Inhibitoren für CYP2D6-non-PMs<sup>2)</sup> (ab 30 Tage vor der ersten Dosis von Eliglustat, als Prämedikation für Imiglucerase ab 7 Tage vor der ersten Dosis Eliglustat)</li> </ul> <p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nach Abschluss der Dosisanpassungen (mindestens vier Wochen später) ist die vorübergehende Anwendung der oben genannten Medikamente zur Behandlung akuter Erkrankungszustände erlaubt.</li> <li>Die dauerhafte Anwendung von starken CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitoren für CYP2D6-non-PMs<sup>2)</sup> ist dann zulässig, wenn die Einnahme bereits 30 Tage vor der ersten Dosis Eliglustat begann und bis vier Wochen nach der letzten Dosisanpassung die Dosierung gleich bleibt.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Eingeschlossen sind langsame CYP2D6-Metabolisierer und Menschen, deren CYP2D6-Aktivität unbekannt ist und deren CYP2D6-Allele als inaktiv identifiziert wurden.

<sup>2)</sup> Eingeschlossen sind intermediäre, schnelle und/oder ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer und Menschen, deren CYP2D6-Aktivität unbekannt ist und die Träger eines aktiven CYP2D6-Allels sind.

*Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation in ENCORE zu Beginn der Studie (PP-Population<sup>1)</sup>, siehe Tabelle 4)*

ENCORE	PPS		SP 100 mg BID2)
	Eliglustat (N=99)	Imiglucerase (N=47)	Eliglustat (N=34)
<b>Demographische Merkmale</b>			
<i>Alter an Tag 1 der Studie (Jahre)</i>			
Mittelwert (SD)	37,2 (14,0)	38,6 (15,2)	37,6 (13,4)
min - max	18,1 - 69,3	18,2 - 66,2	k.A.
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
männlich	43 (43)	21 (45)	15 (44)
weiblich	56 (57)	26 (55)	19 (56)
<i>Abstammung, n (%)</i>			
weiß/kaukasisch	91 (92)	45 (96)	31 (91)
schwarz oder afroamerikanisch	6 (6)	2 (4)	k.A.
asiatisch	1 (1)	0	k.A.
weiß/amerikanische Indianer	1 (1)	0	k.A.
nicht-kaukasisch	k.A.	k.A.	3 (9)
<i>Jüdische Herkunft, n (%)</i>			
Ja <sup>3)</sup>	25 (25)	13 (28)	10 (29)
nein	73 (74)	34 (72)	24 (71)
<i>Ethnizität, n (%)</i>			
spanisch oder lateinamerikanisch	40 (40)	17 (36)	k.A.
nicht spanisch oder lateinamerikanisch	59 (60)	30 (64)	

ENCORE	PPS		SP 100 mg BID2)
	Eliglustat (N=99)	Imiglucerase (N=47)	Eliglustat (N=34)
<i>Gewicht (kg)</i> Mittelwert (SD) min - max	70,8 (17,3) 43,1 - 136,0	67,5 (15,0) 40,6 - 101,1	69,5 (14,8) n. b.
<i>Größe (cm)</i> Mittelwert (SD) min - max	167,4 (10,10) 144,9 - 188,0	166,1 (9,95) 142,5 - 183,0	k.A.
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> Mittelwert (SD) min - max	25,2 (5,33) 16,8 - 49,4	24,4 (4,65) 17,1 - 38,2	k.A.
<i>Raucherstatus, n (%)</i> kein derzeit früher	71 (72) 13 (13) 15 (15)	36 (77) 4 (9) 7 (15)	k.A.
<i>CYP2D6-Metabolisierungsstatus, n (%)<sup>4)</sup></i> langsam intermediär schnell ultraschnell unbekannt	4 (4) 10 (10) 79 (80) 4 (4) 0	2 (4) 8 (17) 33 (70) 1 (2) 2 (4)	0 4 (12) 30 (88) 0 0
<b>Krankheitsmerkmale</b>			
<i>Morbus-Gaucher-Genotyp, n (%)</i> N370S/L444P N370S/N370S N370S/andere L444P/andere andere/andere	37 (37) 19 (19) 32 (32) 2 (2) 9 (9)	17 (36) 11 (23) 12 (26) 0 7 (15)	k.A.
<i>Chitotriosidase-Genotyp-Kategorie, n (%)</i> normal heterozygot homozygot unbekannt	56 (57) 28 (28) 6 (6) 9 (9)	26 (55) 18 (38) 1 (2) 2 (4)	k.A.
<i>Restenzymaktivität der <math>\beta</math>-Glukozerebrosi- dase (mmol/h/mg)<sup>5)</sup></i> Mittelwert (SD) min - max	1,18 (1,35) 0,0 - 9,9	1,08 (0,97) 0,0 - 5,8	1,1 (1,1) k.A.
<i>Alter bei GD1-Diagnose (Jahre)<sup>6)</sup></i> Mittelwert (SD) min - max	17,1 (13,1) 0,0 - 53,6	20,81 (14,5) 0,4 - 54,7	17,0 (12,9) k.A.
<i>Alter beim Auftreten der ersten GD1- Symptome (Jahre)<sup>6)</sup></i> Mittelwert (SD) min - max	12,3 (11,8) 1,0 - 59,0	15,9 (14,2) 0,0 - 54,0	10,7 (9,1) k.A.

ENCORE	PPS		SP 100 mg BID2)
	Eliglustat (N=99)	Imiglucerase (N=47)	Eliglustat (N=34)
<i>Splenektomie durchgeführt, n (%)</i>			
nein	70 (71)	38 (81)	21 (62)
teilweise	1 (1)	1 (2)	1 (3)
total	28 (28)	8 (17)	12 (35)
<i>Stratifizierungsgruppe für Randomisierung, n (%)</i>			
ERT < 35 U/kg/q2w	38 (38)	18 (38)	9 (26)
ERT ≥ 35 U/kg/q2w	61 (62)	29 (62)	25 (74)
<i>Milzvolumen (MN)</i>			
n	70	39	
Mittelwert (SD)	3,23 (1,37)	2,62 (1,08)	k.A.
Median	2,87	2,23	
min - max	1,06 - 7,43	1,14 - 5,34	
<i>Hämoglobin (g/dl)</i>			
n	98	47	
Mittelwert (SD)	13,592 (1,2467)	13,797 (1,2234)	k.A.
Median	13,575	13,900	
min - max	11,05 - 17,25	11,2 - 16,00	
<i>Thrombozytenzahl (10<sup>9</sup>/l)</i>			
n	98	47	
Mittelwert (SD)	206,750 (80,7371)	192,298 (57,3367)	k.A.
Median	188,250	185,000	
min - max	100,5 - 511,00	102,00 - 339	
<i>Lebervolumen (MN)</i>			
n	98	47	
Mittelwert (SD)	0,948 (0,1911)	0,911 (0,1622)	k.A.
Median	0,915	0,930	
min - max	0,53 - 1,50	0,56 - 1,25	
<b>Therapieanamnese</b>			
<i>Jemals Imiglucerase eingenommen, n (%)</i>			
ja	99 (100)	47 (100)	k.A.
nein	0	0	
<i>Einnahmedauer von Imiglucerase bis Randomisierung (Jahre)</i>			
n	67	28	k.A.
Mittelwert (SD)	9,77 (3,967)	10,17 (3,704)	10,2 (3,6)
Median	10,80	10,75	k.A.
min - max	3,1 - 18,2	3,2 - 17,1	k.A.
<i>Derzeitige ERT, n (%)</i>			
Imiglucerase	76 (77)	38 (81)	26 (81)
Velaglucerase	20 (20)	8 (17)	6 (19)

ENCORE	PPS		SP 100 mg BID2)
	Eliglustat (N=99)	Imiglucerase (N=47)	Eliglustat (N=34)
<i>Derzeitige ERT-Dosis (U/kg/Monate)</i>			
n	95	46	k.A.
Mittelwert (SD)	77,59 (34,158)	78,89 (30,508)	87,2 (33,0)
Median	64,00	80,00	k.A.
min - max	14,0 - 130,0	15,0 - 120,0	k.A.
<i>Jegliche unvorhergesehene Behandlungsunterbrechung, Dosisreduktion oder Änderung des Therapieregimes von Imiglucerase, n (%)</i>			k.A.
ja	71 (72)	28 (60)	
nein	28 (28)	19 (40)	
<i>Umstellung auf eine andere GD1-Behandlung, n (%)</i>			k.A.
ja	18 (18)	6 (13)	
nein	81 (82)	41 (87)	
<i>Behandlung umgestellter Patientinnen und Patienten, n (%)</i>			k.A.
Velaglucerase	16 (16)	6 (13)	
Taliglucerase	0	0	
Miglustat	2 (2)	0	

<sup>1)</sup> Die Eigenschaften des FAS (ITT-Population) sind mit denen der PPS vergleichbar.

<sup>2)</sup> Subpopulation des FAS die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurden. Diese wurde exklusiv für das Herstellerdossier im Rahmen des AMNOG und weniger detailliert dargestellt.

<sup>3)</sup> Eingeschlossen sind aschkenasische und sephardische Juden.

<sup>4)</sup> Der CYP2D6-Metabolisierungsstatus wurde während der primären Behandlungsphase für eine Person der Imiglucerase-Gruppe nicht gemessen. Die genotypischen CYP2D6-Varianten waren für zwei Personen (Eliglustat 150 mg BID) unklar. Auf Basis der verfügbaren Laborergebnisse wurden die Phänotypen für diese als „unbekannt“ prognostiziert.

<sup>5)</sup> Normbereich: 7,5 bis 14,5 nmol/hr/mg Protein: Für eine Person der Eliglustat-Gruppe wurde eine normale  $\beta$ -Glukozerebrosidaseaktivität berichtet. Für diese sind Morbus Gaucher-Mutationen belegt.

<sup>6)</sup> Wenn die Zeitangaben für die GD1-Diagnose oder für das erste Symptomaufreten nicht vollständig vorlagen, wurden das Geburtsdatum und das Datum der GD1-Diagnose oder erstem Symptomaufreten herangezogen.

## 2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

In diesem Abschnitt der Nutzenbewertung findet sich die Beschreibung der untersuchten Endpunkte in den pivotalen Studien ENGAGE und ENCORE und die Diskussion zu deren Patientenrelevanz.

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt:

*Tabelle 7: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studien ENGAGE und ENCORE*

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt <sup>1)</sup>
Milzvolumen	Morbidität	●	○ <sup>2a)</sup>
Lebervolumen <sup>3)</sup>		●	-
Thrombozytenzahl <sup>3)</sup>		●	-
Hämoglobinspiegel <sup>3)</sup>		●	-
Stabilität des Gesundheitszustandes		●	○ <sup>2b)</sup>
Knochenmarkinfiltration <sup>4)</sup>		●	-
Knochendichte <sup>4)</sup>		●	-
GD1-spezifische Analysen (Mobilität, Knochenkrisen, Knochenschmerzen) <sup>4)</sup>		●	●
Gaucher disease severity scoring system <sup>4)</sup>		●	-
Schmerzen <sup>4,5)</sup>		●	●
Erschöpfung <sup>4,5)</sup>		●	●
36-item short form health survey <sup>4)</sup>	Lebensqualität	●	●
(schwere) Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	●	●

<sup>1)</sup> Schwarz-umrandeter weißer Punkt = Ergebnisse trotz fraglicher Patientenrelevanz ergänzend dargestellt.

<sup>2)</sup> Primäres Zielkriterium (a ENGAGE, b ENCORE).

<sup>3)</sup> Sekundäre Zielkriterien.

<sup>4)</sup> Tertiäre und explorative Zielkriterien.

<sup>5)</sup> Endpunkte vom pU der Kategorie Lebensqualität zugeordnet, da sie aber krankheitsbedingte Symptomatik erfassen, werden sie hier als Endpunkte zur Morbidität geführt.

Endpunkte, die der Mortalität zuzuordnen sind, wurden in den Studien ENGAGE und ENCORE nicht erhoben.

## 2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial der Studien ENGAGE und ENCORE auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patienten	Verblindung Behandelnde	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
ENGAGE	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
ENCORE	ja	nein	nein	nein	nein	nein	hoch

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die primäre Behandlungsphase der Studie ENGAGE als niedrig eingeschätzt. Das Potenzial für Verzerrungen auf Endpunktebene wird für die Studie ENGAGE in Tabelle 9 dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird wegen der fehlenden Verblindung für die Studie ENCORE als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die Studie ENCORE ist der Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial der Endpunkte in Studie ENGAGE

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
<b>Morbidität</b>					
Milzvolumen <sup>1)</sup>	ja	ja	nein	nein	niedrig
Schmerzen	ja	ja	nein	nein	niedrig
Erschöpfung	ja	ja	nein	nein	niedrig
<b>Lebensqualität</b>					
SF-36	ja	ja	nein	nein	niedrig
<b>Sicherheit</b>					
(schwere) Unerwünschte Ereignisse	ja	ja	nein	nein	niedrig

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.



Tabelle 10: Verzerrungspotenzial der Endpunkte in Studie ENCORE

Endpunkt	Verblindung adäquat	Auswertungspopulation adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
<b>Morbidität</b>					
Stabilität des Gesundheitszustandes <sup>1)</sup>	nein	ja <sup>2)</sup>	nein	nein	niedrig <sup>3)</sup>
Schmerzen	nein	ja <sup>2)</sup>	nein	nein	hoch
Erschöpfung	nein	ja <sup>2)</sup>	nein	nein	hoch
<b>Lebensqualität</b>					
SF-36	nein	ja <sup>2)</sup>	nein	nein	hoch
<b>Sicherheit</b>					
(schwere) Unerwünschte Ereignisse	nein	ja <sup>2)</sup>	nein	nein	hoch

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>2)</sup> Wegen Nichtunterlegenheitsdesign wird die PP-Analyse in die Bewertung eingeschlossen.

<sup>3)</sup> Basiert auf Laborparametern und MRT-Aufnahmen, die von verblindeten Prüferinnen und Prüfern beurteilt werden.

### 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studierendokumente und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 11 bis Tabelle 13.

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

<b>Morbidität</b>	
Endpunkt	Prozentuale Änderung des Milzvolumens
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<u>Operationalisierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode: Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen.</li> <li>• Zeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ENGAGE: Rekrutierung, Woche 26, 39, dann in Langzeitbehandlungsphase Woche 65, 78, 104 und 130, danach alle 6 Monate, zuletzt am Studienende, bei Austritt vor Woche 26 möglichst auch Aufnahmen zum Zeitpunkt des Austrittes.</li> <li>○ ENCORE: Musterung, Woche 26, 52, dann in Langzeitbehandlungsphase Woche 78 und 104, danach alle 6 Monate, zuletzt am Studienende.</li> </ul> </li> <li>• Bewertung: durch verblindete Prüferinnen oder Prüfer (Formel: Milz MN = <math>\text{Volumen in cm}^3 / (\text{Gewicht in kg} \times 2)</math>).</li> </ul>

<b>Morbidität</b>																					
	<p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>„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.“</p> <p>Weiterhin können „abdominale Symptome von leichten Schmerzen bis zum akuten Abdomen mit Fieber“, „Blutungsneigung“ und „Infektanfälligkeit beobachtet werden“.</p> <p>Veränderungen des Milz- und Lebervolumens sowie des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl werden als primäre Behandlungsziele (siehe folgende Tabelle aus Modul 4 des Herstellerdossiers) definiert:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">Endpunkt</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Normalwert</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Behandlungsziel</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Zielerreichung innerhalb von...</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Milzvolumen</td> <td>0,2 % des Körpergewichts in kg</td> <td>≥ 30 % Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert</td> <td>12 Monate</td> </tr> <tr> <td>Lebervolumen</td> <td>2,5 % des Körpergewichts in kg</td> <td>≥ 20 % Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert</td> <td>12-24 Monate</td> </tr> <tr> <td>Hämoglobinspiegel</td> <td>Frauen: 12 -16 g/dl Männer: 14 -18 g/dl</td> <td>Erhöhung auf ≥ 11,0 g/dl Erhöhung auf ≥ 12,0 g/dl</td> <td>12-24 Monate</td> </tr> <tr> <td>Thrombozytenzahl</td> <td>150 x10<sup>9</sup>/l - 350 x 10<sup>9</sup>/l</td> <td>≥ 50 % Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert</td> <td>12 Monate</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Normalwert	Behandlungsziel	Zielerreichung innerhalb von...	Milzvolumen	0,2 % des Körpergewichts in kg	≥ 30 % Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert	12 Monate	Lebervolumen	2,5 % des Körpergewichts in kg	≥ 20 % Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert	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 x10 <sup>9</sup> /l - 350 x 10 <sup>9</sup> /l	≥ 50 % Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert	12 Monate
Endpunkt	Normalwert	Behandlungsziel	Zielerreichung innerhalb von...																		
Milzvolumen	0,2 % des Körpergewichts in kg	≥ 30 % Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert	12 Monate																		
Lebervolumen	2,5 % des Körpergewichts in kg	≥ 20 % Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert	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 x10 <sup>9</sup> /l - 350 x 10 <sup>9</sup> /l	≥ 50 % Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert	12 Monate																		
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der pU beschreibt beeinträchtigende Krankheitssymptome im Zusammenhang mit dem Milzvolumen. Der Endpunkt wird jedoch ausschließlich mittels bildgebender Verfahren gemessen. Den Ausführungen und den angegebenen Quellen des pU ist nicht zu entnehmen, ab welchem Milzvolumen von den beschriebenen Beeinträchtigungen auszugehen ist. Daher wird auch nicht klar, welches Ausmaß einer Reduktion klinisch relevant ist. Die zitierten Arbeiten stellen ein Expertenkonsens zu Therapiezielen [24] und eine narrative Übersicht zur Erkrankung dar [22]. Beide sind nicht geeignet die Validität des Endpunktes Milzvolumen als Surrogatparameter für patientenrelevante Morbiditätsendpunkte zu belegen. Der Einschätzung des pU kann nicht gefolgt werden.</p> <p>Da es sich bei der Änderung des Milzvolumens um den primären Endpunkt der Studie ENGAGE handelt, werden die Ergebnisse hierzu dennoch in Abschnitt 2.6 dargestellt.</p>																				

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Prozentuale Änderung des Lebertumors</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode: Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen.</li> <li>• Zeitpunkte: siehe Endpunkt Milztumors.</li> <li>• Bewertung: durch verblindete Prüferinnen oder Prüfer (Formel: Leber MN = Volumen in cm<sup>3</sup>/(Gewicht in kg x 25)).</li> </ul> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Siehe Zitat Endpunkt Milztumors. Weiterhin können „in schweren Fällen Aszites“ und „in seltenen Fällen Blutungen von Ösophagusvarizen“ beobachtet werden.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU beschreibt beeinträchtigende Krankheitssymptome im Zusammenhang mit dem Lebertumors. Der Endpunkt wird jedoch lediglich mittels bildgebender Verfahren gemessen. Entsprechend den Ausführungen zum Endpunkt Milztumors, kann der Einschätzung des pU nicht gefolgt werden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Reduktion des Lebertumors werden nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat eingeschlossen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Prozentuale Änderung der Thrombozytenzahl</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode: Blutproben.</li> <li>• Zeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ENGAGE: Rekrutierung, Wochen 4, 13, 26, 39, danach in Langzeitbehandlungsphase alle 3 Monate, ab Woche 130 alle 12 Monate, zuletzt am Studienende.</li> <li>○ ENCORE: Musterung, Woche 52, dann in Langzeitbehandlungsphase Woche 104, danach alle 12 Monate, zuletzt am Studienende.</li> </ul> </li> <li>• Bewertung: durch lokales Labor.</li> </ul> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Siehe Zitat Endpunkt Milztumors. Weiterhin können „Hämatome“ beobachtet werden.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU beschreibt beeinträchtigende Krankheitssymptome im Zusammenhang mit der Thrombozytenzahl. Der Endpunkt wird jedoch lediglich mittels Laborverfahren gemessen. Den Ausführungen und den angegebenen Quellen des pU ist nicht zu entnehmen, ab welcher Thrombozytenzahl von den beschriebenen Beeinträchtigungen auszugehen ist. Daher wird auch nicht klar, welches Ausmaß einer Veränderung klinisch relevant ist. Die zitierten Arbeiten sind narrative Übersichten zur Enzyersatztherapie [8] und zu phäno- sowie genotypischen Variationen der Erkrankung [14]. Beide sind nicht geeignet die Validität des Endpunktes Thrombozytenzahl als Surrogatparameter für patientenrelevante Morbiditätseindpunkte zu belegen. Der Einschätzung des pU kann nicht gefolgt werden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Änderung der Thrombozytenzahl werden nicht in</p>

<b>Morbidität</b>	die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat eingeschlossen.
<b>Endpunkt</b>	<b>Absolute Änderung des Hämoglobinspiegels</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode: Blutproben.</li> <li>• Zeitpunkte: siehe Endpunkt Thrombozytenzahl.</li> <li>• Bewertung: durch lokales Labor.</li> </ul> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Siehe Zitat Endpunkt Milzvolumen. Weiterhin können „leichte Ermüdbarkeit, Kraftlosigkeit und eine erhebliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit“ beobachtet werden.</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU beschreibt beeinträchtigende Krankheitssymptome im Zusammenhang mit dem Hämoglobinspiegel. Der Endpunkt wird jedoch lediglich mittels Laborverfahren gemessen. Den Ausführungen und den angegebenen Quellen des pU ist nicht zu entnehmen, ab welchem Hämoglobinspiegel von den beschriebenen Beeinträchtigungen auszugehen ist. Daher wird auch nicht klar, welches Ausmaß einer Veränderung klinisch relevant ist. Die zitierten Arbeiten sind ein Expertenkonsens zu Therapiezielen [24] und einer zu Behandlungsempfehlungen [16]. Beide sind nicht geeignet die Validität des Endpunktes Hämoglobinspiegel als Surrogatparameter für patientenrelevante Morbiditätsendpunkte zu belegen. Der Einschätzung des pU kann nicht gefolgt werden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Änderung des Hämoglobinspiegels werden nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat eingeschlossen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Stabilität des Gesundheitszustandes</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u> Prozentualer Anteil, der 52 Wochen lang (entsprechend dem primären Analysezeitraum der Studie ENCORE) stabil bleibt. Die Erfolgskriterien für eine primäre Wirksamkeit sind stabile hämatologische Parameter und Organgrößen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobinspiegel fällt gegenüber der Baseline nicht um mehr als 1,5 g/dl.</li> <li>• Thrombozytenzahl fällt gegenüber der Baseline nicht um mehr als 25 %.</li> <li>• Größe der Milz (in MN) nimmt gegenüber der Baseline nicht um mehr als 25 % zu (nicht zutreffend bei totaler Splenektomie).</li> <li>• Größe der Leber (in MN) nimmt gegenüber der Baseline nicht um mehr als 20 % zu.</li> </ul> <p>Patientinnen und Patienten müssen die beschriebenen Kriterien im Hinblick auf jeden Parameter erfüllen, damit die Behandlung als erfolgreich eingestuft werden kann.</p> <p>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><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> „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</p>

<b>Morbidität</b>	
	therapeutischer Effekt.“
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus vier Parametern. Weiterführende Informationen finden sich in den Tabellenzeilen zu den Endpunkten Milz- und Lebervolumen sowie Thrombozytenzahl und Hämoglobinspiegel (siehe oben).</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Die zitierten Studien sind nicht geeignet die Validität der Endpunkte als Surrogatparameter für patientenrelevante Morbiditätsendpunkte zu belegen (siehe Ausführungen bei den Endpunkten Milz- und Lebervolumen sowie Thrombozytenzahl und Hämoglobinspiegel). Der Einschätzung des pU kann nicht gefolgt werden. Da es sich bei der Stabilität des Gesundheitszustandes um den primären Endpunkt der Studie ENCORE handelt, werden die Ergebnisse hierzu dennoch in Abschnitt 2.6 dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Absolute Änderung der Knochenmarkinfiltration (BMB)</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode: Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen von Oberschenkelknochen und Lendenwirbelsäule.</li> <li>• Zeitpunkte: Zusammen mit Leber- und Milzvolumenmessung (siehe oben).</li> <li>• Bewertung: BMB durch zwei verblindete Prüferinnen/Prüfer bestimmt, bei Dissens dritte Person hinzugezogen, Durchschnitt aller Bewertungen berücksichtigt.</li> </ul> <p>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><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> “Eine ausgeprägte Infiltration des Knochenmarks führt unbehandelt zu Veränderungen, wie einer verringerten Knochendichte bis hin zur Osteoporose, die zu einer gesteigerten Inzidenz an Knochenbrüchen führen kann. Daneben treten starke Knochenschmerzen bis hin zu Knochenkrisen auf.“</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben. Der BMB ist ein validiertes Instrument zur Bewertung der MRT-Aufnahmen [19,26].</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU beschreibt beeinträchtigende Krankheitssymptome im Zusammenhang mit der Knochenmarkinfiltration. Der Endpunkt wird jedoch lediglich mittels bildgebender Verfahren gemessen. Den Ausführungen und den angegebenen Quellen des pU ist nicht zu entnehmen, ab welcher Änderung des BMB von den beschriebenen Beeinträchtigungen auszugehen ist. Daher wird auch nicht klar, welches Ausmaß einer Veränderung klinisch relevant ist. Die zitierten Arbeiten sind ein Expertenkonsens zu Therapiezielen [24] und beschreiben die Prävalenz von Hüftkopfnekrosen [25]. Beide sind nicht geeignet die Validität des Endpunktes Knochenmarkinfiltration als Surrogatparameter für patientenrelevante Morbiditätsendpunkte zu belegen. Der Einschätzung des pU kann nicht gefolgt werden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Änderung des BMB werden nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat eingeschlossen.</p>

Endpunkt	Prozentuale Änderung der Knochendichte
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<u>Operationalisierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode: Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) von Oberschenkelknochen und Lendenwirbelsäule.</li> <li>• Zeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ENGAGE: Rekrutierung, Woche 39, dann in Langzeitbehandlungsphase Woche 78 und 130, danach alle 12 Monate, zuletzt am Studienende.</li> <li>○ ENCORE: Rekrutierung, Woche 52, dann in Langzeitbehandlungsphase Woche 104, danach alle 12 Monate, zuletzt am Studienende.</li> </ul> </li> <li>• Bewertung: Ergebnisse der Messungen zu Knochendichte, Z- und T-Werten durch verblindete Prüferinnen/Prüfer analysiert.</li> </ul> <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> „Die Erhöhung der Knochendichte muss als patientenrelevant eingestuft werden, da dies zu einer Reduktion der Osteoporose und schließlich Knochenbrüchen führt.“
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU beschreibt beeinträchtigende Krankheitssymptome im Zusammenhang mit der Knochendichte. Der Endpunkt wird jedoch lediglich mittels bildgebender Verfahren gemessen. Den Ausführungen und den angegebenen Quellen des pU ist nicht zu entnehmen, ab welcher Änderung des BMB von den beschriebenen Beeinträchtigungen auszugehen ist. Daher wird auch nicht klar, welches Ausmaß einer Veränderung klinisch relevant ist. Die zitierten Arbeiten beschreiben Registerdaten zu phäno- sowie genotypischen Variationen der Erkrankung [14], sind ein Expertenkonsens zu Therapiezielen [24] und eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie aus Registerdaten [18]. Alle sind nicht geeignet die Validität des Endpunktes Knochendichte als Surrogatparameter für patientenrelevante Morbiditätsendpunkte zu belegen. Zusätzlich wurde im Rahmen einer Nutzenbewertung des G-BA geprüft, ob bei Patientinnen und Patienten mit sekundärer Osteoporose ein Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Zielgrößen (u. a. klinisch manifeste Frakturen) vorliegt [17]. Zu dieser Fragestellung wurden auch Ergebnisse aus prospektiven Kohortenstudien und eingebetteten Fall-Kontroll-Studien herangezogen. Auf Grundlage der eingeschlossenen Studien im IQWiG-Bericht liegt für die Patientengruppe weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Knochendichte und patientenrelevanten Endpunkten vor. Auch das hier akzeptierte Evidenzniveau wird mit den vom pU zitierten Publikationen nicht erreicht. Der Einschätzung kann daher insgesamt nicht gefolgt werden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Änderung der Knochendichte werden nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat eingeschlossen.
Endpunkt	GD1-spezifische Analysen
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<u>Operationalisierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode: Fragebogen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mobilität: Der zum Zeitpunkt der Messung überwiegende Mobilitätsstatus der Patientinnen und Patienten wurde dokumentiert. Dabei waren für diese Frage folgende Antwortmöglichkeiten vorgegeben: uneingeschränkte Mobilität, eingeschränkt beim Gehen, Gehhilfe wird benötigt, Rollstuhl wird benötigt, bettlägerig.</li> <li>○ Knochenschmerzen: Die Schwere der Knochenschmerzen wurde durch die</li> </ul> </li> </ul>

	<p>Antwort der Patientinnen und 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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 &gt; 3 Tage.</li> <li>• Zeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ENGAGE: Musterung, Woche 26, 39, dann in Langzeitbehandlungsphase Woche 78 und 130, danach alle 6 Monate, zuletzt am Studienende.</li> <li>○ ENCORE: Musterung, Woche 26, 52, dann in Langzeitbehandlungsphase Woche 78 und 104, danach alle 6 Monate, zuletzt am Studienende.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>„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. [...] Die beschriebenen Ereignisse sind direkt vom Patienten spürbar und per se als patientenrelevant anzusehen.“</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus drei Parametern, die einzeln dargestellt werden. Die Operationalisierung der Parameter Mobilität und Knochenschmerzen ist nachvollziehbar beschrieben. Der Parameter Knochenkrisen setzt sich aus mehreren Kriterien zusammen. Die Operationalisierung des Parameters ist unklar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der pU stellt dar, dass Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen für die Patientinnen und Patienten mit GD1 wesentliche Symptome sind und deshalb als patientenrelevant anzusehen sind. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Zur Erfassung hat der pU jedoch kein valides Instrument verwendet.</p> <p>Der Parameter Knochenkrisen setzt sich aus mehreren Kriterien zusammen. Diese sind zum Teil patientenrelevant und werden im Rahmen der Studie bereits erhoben (Schmerzen, Schwäche). Die Patientenrelevanz der anderen Kriterien (erhöhte Leukozytenzahl, Fieber) ist unklar.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt GD1-spezifische Analysen werden bis auf den Parameter Knochenkrisen in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat eingeschlossen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Schmerzen</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode: Fragebogen (BPI) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Brief Pain Inventory (Short Form) ist ein Fragebogen zur Erfassung der wahrgenommenen Schmerzen der Patientinnen und Patienten. Der Fragebogen enthält Items zur Schmerzintensität (sensorische Dimension), Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Schmerzen (reaktive Dimension)</li> </ul> </li> </ul>

	<p>und Schmerzentlastung, Schmerzqualität und Einschätzung der Schmerzursache.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> <li>● Zeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ENGAGE: Musterung, Woche 26, 39, dann in Langzeitbehandlungsphase Woche 65, 78, 104 und 130, danach alle 6 Monate, zuletzt am Studienende</li> <li>○ ENCORE: Musterung, Woche 26, 52, dann in Langzeitbehandlungsphase Woche 78 und 104, danach alle 12 Monate, zuletzt am Studienende.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> „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.“</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der vorgelegten Studiendokumentation ist zu entnehmen, dass der BPI-SF verwendet wurde. Dieser besteht aus 4 Fragen zur Schmerzintensität und 7 Fragen zur Beeinträchtigung durch Schmerzen. Auf Skalen von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen) wird jeweils die Intensität der „stärksten“, „marginalen“, „durchschnittlichen“ Schmerzen und „Schmerzen im Moment“ beschrieben. Hier werden Punktwerte für die einzelnen Items angegeben. Für die reaktive Dimension wird ein durchschnittlicher Punktwert angegeben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU stellt dar, dass Schmerzen für die Patientinnen und Patienten mit GD1 ein wesentliches Symptom sind und deshalb als patientenrelevant anzusehen sind. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Auch der Einschätzung des pU, dass der BPI ein valides Instrument zur Messung des Schmerzes darstellt, kann gefolgt werden.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat eingeschlossen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Schweregradklassifikation</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Methode: Bewertungsbogen, aufgeteilt in ossäre, viszerale und hämatologische Manifestationen (GD1-DS3) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Schwere des Morbus Gaucher Typ 1 wurde mittels Gaucher disease severity scoring system (GD1-DS3) 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.</li> <li>○ 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 (&gt; 9 Punkte).</li> </ul> </li> <li>● Zeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ENGAGE: Musterung, Woche 39, 78 und 130, danach alle 12 Monate, zuletzt am Studienende.</li> <li>○ ENCORE: Musterung, Woche 52 und 104, danach alle 12 Monate, zuletzt am Studienende.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p>



	„Mit dem GD1-DS3 lässt sich die Schwere der Symptomatik des Patienten quantifizieren.“
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus elf Parametern. Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Von den elf Parametern der Gesamtsumme sind neun nicht unmittelbar patientenrelevant (siehe Diskussion zu Milz- und Lebertvolumen, Blutwerten und Analysen bezüglich der Knochenbeteiligung). (Knochen-)Schmerzen werden im Rahmen der Studie bereits erhoben. Zum zweiten patientenrelevanten Parameter Blutungen werden im Herstellerdossier keine Daten zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Schweregradklassifikation werden nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat eingeschlossen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Erschöpfung</b>
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode: Fragebogen (FSS) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Fatigue Severity Scale (FSS) ist ein Fragebogen zur Bestimmung der wahrgenommenen Erschöpfung. Er umfasst 9 Fragen zur Bestimmung der Schwere der Erschöpfung (bspw. Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, wie Arbeit, Familie oder soziales Leben) Dabei wird auf einer Skala von 1 (= starke Ablehnung) bis 7 (= starke Zustimmung) der Grad der Zustimmung oder Ablehnung eingeschätzt. Zur Auswertung wurde der Durchschnittswert gebildet (1= keine Fatigue; 7= starke Fatigue), wenn die Fragen vollständig beantwortet waren.</li> <li>○ 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.</li> </ul> </li> <li>• Zeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ENGAGE: Musterung, Woche 26, 39, dann in Langzeitbehandlungsphase Woche 65, 78, 104 und 130, danach alle 6 Monate, zuletzt am Studienende</li> <li>○ ENCORE: Musterung, Woche 26, 52, dann in Langzeitbehandlungsphase Woche 78 und 104, danach alle 12 Monate, zuletzt am Studienende.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> „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.“</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Der pU stellt dar, dass Erschöpfung für die Patientinnen und Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 ein wesentliches Symptom ist und deshalb als patientenrelevant anzusehen sind. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Auch der Einschätzung des pU, dass der FSS ein valides Instrument zur Messung von Erschöpfung darstellt, kann gefolgt werden.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Erschöpfung werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat eingeschlossen.</p>

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode: Fragebogen (SF-36) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der SF-36 (= Short Form 36) 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, allgemeiner Gesundheitszustand) und geistiger Gesundheit (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychische Gesundheit).</li> <li>○ 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.</li> </ul> </li> <li>• Zeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ENGAGE: Musterung, Woche 26, 39, 65, 78, 104 und 130, danach alle 6 Monate, zuletzt am Studienende</li> <li>○ ENCORE: Musterung, Woche 26, 52, 78 und 104, danach alle 12 Monate, zuletzt am Studienende</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>„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.“</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der Einschätzung des pU, dass der SF-36 ein valides Instrument darstellt, kann gefolgt werden.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat eingeschlossen.</p>

Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<b>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</b>	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode: Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die während der primären Behandlungsphasen unter den Therapien aufgetreten sind, sowie signifikante Veränderungen in den untersuchten Parametern wurden kontinuierlich (etwa alle zwei Wochen) nach Inzidenz, bevorzugter Bezeichnung, Systemorganklasse (SOC), Schwere, Schweregrad, Zusammenhang mit Behandlung, Grunderkrankung und Behandlungsgruppe zusammenfassend dokumentiert.</li> <li>• Weiterhin wurden im Vorfeld unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (MEOI) definiert. Diese inkludierten klinisch relevante Arrhythmien sowie Synkopen jeglicher Ursache.</li> <li>• Die Prüferinnen/-ärzte bewerteten dabei die klinische Relevanz der aufgetretenen UE. Ein klinisch relevantes Ereignis ist definiert als jegliche Veränderung, die medizinisch relevant ist und potenziell eine Behandlungsänderung erfordert.</li> <li>• Über jedes Ereignis (für SUE oder MEOI innerhalb von 24 Stunden) wurde die Abteilung der Arzneimittelsicherheit informiert.</li> <li>• Aufgetretene UE werden von Prüferinnen/-ärzten so lange wie erforderlich nachbeobachtet.</li> </ul> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> „Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse und damit Nebenwirkungen sind als patientenrelevanter Endpunkt anzuerkennen.“</p>
<b>Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz</b>	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Im Studienprotokoll wurde die Schwere der UE sowie die SUE wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild: Symptome sind kaum wahrnehmbar und nicht unangenehm. Sie führen nicht zu einer Einschränkung der Leistungs- und Funktionsfähigkeit. Die Einnahme von Medikamenten zur Linderung von Symptomen ist in der Regel nicht notwendig.</li> <li>• Moderat: Symptome sind so schwer, dass sie von den Betroffenen als unangenehm empfunden werden. Aktivitäten des täglichen Lebens sind beeinflusst. Eine Behandlung der Symptome kann notwendig sein.</li> <li>• Schwer: Symptome sind so schwer, dass sie von den Betroffenen als ausgeprägte Beschwerden empfunden werden. Die Schwere kann ein Absetzen der Studienmedikation notwendig machen. Die Behandlung der Symptome kann erfolgen. <b>MERKE:</b> schwere UE sind von SUE zu unterscheiden.</li> <li>• SUE: Tod, lebensbedrohlich, gebotener oder verlängerter Bedarf stationärer Versorgung, anhaltende oder bedeutende Behinderung/Einschränkung (erhebliche Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens), angeborene Fehlbildung/Geburtsfehler</li> <li>• wichtige medizinische Ereignisse, die konservative oder chirurgische Maßnahmen erfordern, um eines der oben aufgeführten Ereignisse zu verhindern</li> </ul> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Sicherheit	
	Die Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Eliglustat eingeschlossen.

## 2.5.4 Statistische Methoden

In diesem Abschnitt werden die verwendeten Methoden zur statistischen Auswertung der Studien ENGAGE und ENCORE beschrieben.

### Studie ENGAGE

#### Statistische Modelle und Tests

Aus der Zielsetzung und dem Design der Studie (siehe Tabelle 1) ist abzuleiten, dass der Planung eine Unterschiedshypothese (Überlegenheit von Eliglustat im Vergleich zu Placebo) zu Grunde lag.

Als statistischer Test wurden ANCOVA-Modelle erstellt, in die die jeweilige Behandlungsgruppe und das Milzvolumen bei Einschluss in die Studie (Stratifizierungsfaktor zur Randomisierung) als Faktoren eingeflossen sind. Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte für die Mittelwertdifferenzen wurden jeweils angegeben. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgelegt. In die ANCOVA-Modelle zur Analyse der sekundären und tertiären Endpunkte sind jeweils auch die Ausgangswerte zum entsprechenden Endpunkt eingeflossen.

#### Multiples Testen

Um der  $\alpha$ -Fehler-Inflation entgegenzuwirken, wurde eine geschlossene sequenzielle Teststrategie festgelegt. Beginnend mit dem primären Endpunkt (Milzvolumen) wurden schrittweise Analysen in der vorab festgelegten Hierarchie (Hämoglobinspiegel, Lebervolumen, Thrombozytenzahl) durchgeführt. Ergab sich auf einem Hierarchieniveau kein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen, müssen die folgenden Endpunkte als explorativ bewertet werden.

#### Datenimputationen

Fehlende Werte wurden mit der Methode der Last Observation Carried Forward (LOCF) ersetzt.

### Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen wurden mit der Per-Protocol-Set (PPS)-Population und mit der Population durchgeführt, die bis zum Ende der primären Behandlungsphase (Woche 39) in die Studie eingeschlossen waren und für die vollständige Datensätze vorlagen ("Week 39 Completer Analysis Set").

## **Studie ENCORE**

### Statistische Modelle und Tests

Aus der Zielsetzung und dem Design der Studie (siehe Tabelle 4) ist abzuleiten, dass der Planung eine Äquivalenzhypothese (Nichtunterlegenheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase) zu Grunde lag.

Für den primären Endpunkt (Stabilität des Gesundheitszustandes) wurde für beide Behandlungsgruppen der Anteil der Patientinnen und Patienten, der stabil bleibt, sowie das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall mit der Clopper-Pearson-Methode für diesen Prozentsatz berechnet. Für Behandlungsdifferenz wurden bei der Berechnung mit der Methode nach Agresti und Caffo für die Punktschätzer Pseudobeobachtungen "one success and one failure" in jeder Gruppe ergänzt [1]. Darauf basierend wurden adjustierte Wald-Konfidenzintervalle berechnet. Auf diese Weise errechnen sich engere Konfidenzintervalle, als durch die konservative Methode. Für die Stratifizierungsgruppen wurde eine Gewichtung mit der Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt. Wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der Risikodifferenz innerhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze von 25 % liegt, wird Eliglustat als nicht unterlegen im Vergleich zu Imiglucerase gewertet. Für die einzelnen Parameter des zusammengesetzten Endpunktes (Milzvolumen, Lebervolumen, Hämoglobinspiegel, Thrombozytenzahl) wurde für beide Behandlungsgruppen der Anteil der Patientinnen und Patienten, der stabil bleibt, sowie das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall mit der Clopper-Pearson-Methode für diesen Prozentsatz berechnet.

Als statistischer Test für die sekundären Endpunkte wurden ANCOVA-Modelle benutzt, in die die jeweilige Behandlungsgruppe und die ERT-Dosis bei Einschluss in die Studie (Stratifizierungsfaktor zur Randomisierung) als Faktoren eingeflossen sind. Mittelwerte, Standardfehler, Konfidenzintervalle und p-Werte für die Mittelwertdifferenzen wurden jeweils angegeben. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgelegt. Bei der Bewertung ist zu berücksichtigen, dass für den Endpunkt Milzvolumen als primären Endpunkt eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 15 % festgelegt wurde (Details siehe Abschnitt 3.2).

Für die tertiären Effektivitätspunkte (GD1-spezifische Analysen, Schmerzen, Erschöpfung, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden das Ausmaß der Veränderungen und die prozentualen Anteile der jeweiligen Behandlungsgruppe zusammengefasst dargestellt.

### Multiples Testen

Zur Adjustierung für multiples Testen wurden keine Angaben gemacht.

### Datenimputationen

Fehlende Werte wurden mit der LOCF-Methode ersetzt.

### Sensitivitätsanalysen

Als Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt wurden die Konfidenzintervalle für die Effektmaße nach Agresti und Caffo sowie mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet. Zusätzlich wurden Berechnungen ohne Mantel-Haenszel-Gewichtung durchgeführt. Für die sekundären Endpunkte wurde ein ANCOVA-Modell mit rangtransformierten Daten gerechnet.

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der primären sowie weiterer als patientenrelevant erachteter Endpunkte der Studien ENGAGE und ENCORE dargestellt.

### Allgemeine Angaben

Für die Studie **ENGAGE** werden Ergebnisse aus der primären Behandlungsphase (39 Wochen) dargestellt. Daten aus der unkontrollierten Langzeitbehandlungsphase werden gegebenenfalls bei den unerwünschten Ergebnissen mitbetrachtet.

Insgesamt wurden 72 Patientinnen und Patienten für den Studieneinschluss evaluiert. Davon wurden 40 randomisiert. Eine Person in der Eliglustat-Gruppe schied nach 166 Tagen aufgrund persönlicher Gründe aus (siehe Abbildung 1).

Als primäre Population der Studie wurde vom pU das Full Analysis Set (FAS) gewählt.

*Tabelle 14: Zusammenfassung der Arzneimitteleinnahme der Studie ENGAGE (FAS)*

Studie	Eliglustat (N=20)	Placebo (N=20)	Gesamt (N=40)
<i>Randomisierte Patientinnen und Patienten, n (%)</i>			
Placebo	0	20 (100)	20 (50)
Eliglustat 50 mg BID	3 (15)	0	3 (8)
Eliglustat 100 mg BID	17 (85)	0	17 (43)
<i>Behandlungsdauer (Tage)</i>			
Mittelwert (SD)	274,8 (10,05)	274,2 (26,75)	274,5 (19,94)
Median	273,0	277,5	275,5
min - max	263 - 301	166 - 296	166 - 301
<i>Eliglustat-Dosierung bei Abschluss der Titrationsphase, n (%)</i>			
50 mg BID	3 (15)	-	3 (8)
100 mg BID	17 (85)	-	17 (43)

Studie	Eliglustat (N=20)	Placebo (N=20)	Gesamt (N=40)
<i>Häufigkeit der Prozentsätze von Dosis-Compliance (Tag 1 bis Woche 52), n (%)</i>			
> 100%	5 (25)	3 (15)	8 (20)
≥ 90% bis ≤ 100%	14 (70)	15 (75)	29 (73)
≥ 80% bis < 90%	0	2 (10)	2 (5)
≥ 70% bis < 80%	0	0	0
≥ 60% bis < 70%	1 (5)	0	1 (3)
≥ 50% bis < 60%	0	0	0
≥ 40% bis < 50%	0	0	0
<i>Mindestens eine Begleitmedikation erhalten, n (%)</i>			
gesamt	16 (80)	15 (75)	31 (78)
NSAID (auch topische Anwendung)	8 (23)	7 (18)	16 (20)
Paracetamol und andere Anilide	8 (40)	9 (45)	17 (43)
Antibiotika	2 (10)	5 (25)	7 (18)
Bisphosphonate	0	0	0

Da die Dosierung von Eliglustat in der Studie abhängig von der Plasmakonzentration verabreicht wurde (siehe Tabelle 2), wurden drei von 20 Teilnehmenden nicht gemäß der Dosierung der Fachinformation (100 mg Eliglustat zweimal täglich) behandelt (siehe Tabelle 14). Subgruppenauswertungen dazu liegen nicht vor. In der Eliglustat-Gruppe hat eine Person weniger als 80 % der Studienmedikation eingenommen. Die Einnahme von Begleitmedikamenten wurde in der Eliglustat-Gruppe insgesamt häufiger dokumentiert.

Für die Studie **ENCORE** werden Ergebnisse aus der primären Behandlungsphase (52 Wochen) dargestellt. Daten aus der unkontrollierten Langzeitbehandlungsphase werden gegebenenfalls bei den unerwünschten Ergebnissen mitbetrachtet.

Insgesamt wurden 209 Patientinnen und Patienten für den Studieneinschluss evaluiert. Davon wurden 160 randomisiert. Eine Person der Imiglucerase-Gruppe hat die Studienmedikation nicht erhalten. Eine Person der Eliglustat-Gruppe wechselte zur Imiglucerase-Behandlung und schloss die primäre Behandlungsphase von 52 Wochen vollständig ab. Zwei Teilnehmende der Eliglustat-Gruppe und eine Person aus der Imiglucerase-Gruppe brachen die primäre Behandlungsphase wegen unerwünschter Ereignisse ab (siehe Abbildung 2).

Als primäre Population der Studie wurde vom pU das PPS gewählt. Für die Übersicht zur Arzneimitteleinnahme und die Sicherheitsendpunkte die Sicherheitspopulation.

*Tabelle 15: Zusammenfassung der Arzneimitteleinnahme der Studie ENCORE (Sicherheitspopulation)*

<b>Studie</b>	<b>Eliglustat (N=106)</b>	<b>Imiglucerase (N=53)</b>
<i>Dauer der Studienteilnahme (Tage)</i> Mittelwert (SD) min - max	421,4 (35,23) 261 - 534	406,2 (29,81) 288 - 483
<i>Behandlungsdauer (Tage)</i> Mittelwert (SD) min - max	361,5 (24,28) 198 - 420	349,0 (36,44) 181 - 386
<i>Eliglustatdosierung bei Abschluss der Titrationsphase, n (%)</i> 50 mg BID 100 mg BID 150 mg BID	21 (20) 34 (32) 51 (48)	- - -
<i>Häufigkeit der Prozentsätze von Dosis-Compliance (Tag 1 bis Woche 52), n (%)</i> > 100% ≥ 90% bis ≤ 100% ≥ 80% bis < 90% ≥ 70% bis < 80% ≥ 60% bis < 70% ≥ 50% bis < 60% ≥ 40% bis < 50%	3 (3) 93 (88) 8 (8) 1 (1) 0 0 1 (1)	12 (23) 29 (55) 8 (15) 1 (2) 1 (2) 1 (2) 1 (2)
<i>Mindestens eine Begleitmedikation erhalten, n (%)</i> gesamt NSAID (auch topische Anwendung) Paracetamol und andere Anilide Glukokortikosteroide Kalziumpräparate Bisphosphonate	97 (92) 75 (36) 46 (43) 26 (25) 23 (22) 7 (7)	42 (79) 31 (30) 12 (23) 9 (17) 10 (19) 4 (8)

Da die Dosierung von Eliglustat in der Studie ENCORE ebenfalls abhängig von der Plasmakonzentration verabreicht wurde (siehe Tabelle 5), wurden nicht alle Teilnehmenden gemäß Fachinformation mit 100 mg Eliglustat zweimal täglich behandelt (siehe Tabelle 15). Die Ergebnisse für die Subpopulation, die mit 100 mg Eliglustat zweimal pro Tag behandelt wurde (n=34), werden zusätzlich aufgezeigt. In der Eliglustat-Gruppe wurde häufiger die Einnahme von Begleitmedikamenten dokumentiert.

### **Morbidität**

Als Morbiditätsendpunkte der Studien ENGAGE und ENCORE werden Ergebnisse für das Milzvolumen, die Stabilität des Gesundheitszustandes, GD1-spezifische Analysen, Schmerzen und Erschöpfung dargestellt.



### Endpunkt Milzvolumen

Der Endpunkt Milzvolumen war für die Studie ENGAGE als primärer Endpunkt geplant. Für die Studie ENCORE hatte die FDA Auswertungen zu diesem Endpunkt empfohlen.

Tabelle 16: Ergebnisse der prozentualen Änderung des Milzvolumens (in MN) aus ENGAGE und ENCORE

Studie (t) Population	Ausgangswert (A)	Wert nach RCT- Behandlungs- phase (B)	Prozentuale Änderung (A zu B)	Behandlungs- differenz
<i>Intervention</i>	<i>n</i> <i>MW (SD)</i>	<i>n</i> <i>MW (SD)</i>	<i>MW (SD)</i> <i>LSM (SE)</i>	<i>LSMD (SEM)</i> <i>[95%-KI]</i> <i>p-Wert</i>
<b>ENGAGE (39 Wochen) FAS<sup>1)</sup></b>				
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
Placebo (N=20)	20 12,50 (5,96)	20 12,84 (6,40)	2,07 (8,78) 2,26 (2,37)	
<b>ENCORE (52 Wochen) FAS<sup>2,3)</sup></b>				
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)	
<b>ENCORE (52 Wochen) PPS<sup>3)</sup></b>				
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)	
<b>ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID<sup>4)</sup></b>				
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)	

<sup>1)</sup> Für eine Person der Eliglustat-Gruppe, die vor Woche 39 aus der Studie ausschied, wurde die LOCF-Methode angewandt, um die Anforderungen der FAS zu erfüllen.

<sup>2)</sup> Die FAS-Population umfasst alle, die mindestens eine Prüfmedikation erhalten haben und wird als ITT-Population interpretiert. Bei fehlendem Wert wurde die LOCF-Methode angewandt. Patientinnen und Patienten mit Zustand nach Splenektomie sind ausgeschlossen.

<sup>3)</sup> Die Person, die im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen.

<sup>4)</sup> Subpopulation des FAS, die mit der Dosis von 100 mg BID laut Fachinformation behandelt wurden.

### Endpunkt Stabilität des Gesundheitszustandes

Der Endpunkt Stabilität des Gesundheitszustandes ist ein kombinierter Endpunkt aus den Parametern Milz- und Lebervolumen sowie Hämoglobinspiegel und Thrombozytenzahl. Er war für die Studie ENCORE als primärer Endpunkt geplant.

Tabelle 17: Ergebnisse für Stabilität des Gesundheitszustandes aus ENCORE

ENCORE-Population	FAS <sup>1)</sup>		PPS <sup>2)</sup>		SP (100 mg BID) <sup>3)</sup>	
	Eliglustat (N=106)	ERT (N=53)	Eliglustat (N=99)	ERT (N=47)	Eliglustat (N=34)	ERT (N=53)
<b>Kombinierter Endpunkt</b>						
Patienten mit stabilem Gesundheitszustand, n (%)	88 (83,0)	48 (90,6)	84 (84,8)	44 (93,6)	28 (82,4)	48 (90,6)
Behandlungsdifferenz der prozentualen Anteile (Eliglustat minus Imiglucerase), %	-7,5		-8,8		-8,2 <sup>4)</sup>	
95 %-KI adjustiert nach Agresti-Caffo für Behandlungsdifferenz	(-17,1;5,1)		(-17,6;4,2)		Daten nicht berichtet	
Sensitivitätsanalysen 95 %-KI adjustiert nach Agresti-Caffo für Behandlungsdifferenz ohne Mantel-Haenszel-Gewichtung	(-17,6;4,2)		(-18,1;2,8)		Daten nicht berichtet	
95 %-KI nach Clopper-Pearson	(-24,2;29,4)		(-25,9;8,7)			
<b>Einzelne Komponenten des kombinierten Endpunkts</b>						
<b>Erreichen der definierten Kriterien zum Hämoglobinspiegel (keine Reduktion &gt; 1,5 g/dl vs. Ausgangswert)</b>						
Patienten, n (%)	98 (92,5)	51 (96,2)	94 (94,9)	47 (100)	31 (91,2)	51 (96,2)
Behandlungsdifferenz der prozentualen Anteile (Eliglustat minus Imiglucerase), %	-3,7 <sup>5)</sup>		-5,1 <sup>5)</sup>		-5,0 <sup>5)</sup>	
<b>Erreichen der definierten Kriterien zur Thrombozytenzahl (keine Reduktion &gt; 25 % vs. Ausgangswert)</b>						
Patienten, n (%)	96 (90,6)	52 (98,1)	92 (92,9)	47 (100)	31 (91,2)	52 (98,1)
Behandlungsdifferenz der prozentualen Anteile (Eliglustat minus Imiglucerase), %	-7,5 <sup>5)</sup>		-7,1 <sup>5)</sup>		-6,9 <sup>5)</sup>	
<b>Erreichen der definierten Kriterien zum Milzvolumen in MN (kein Anstieg &gt; 25 % vs. Ausgangswert)<sup>5)</sup></b>						
Patienten, n (%)	72 (93,5)	44 (97,8)	68 (95,8)	39 (100)	22 (100)	44 (97,8)
Behandlungsdifferenz der prozentualen Anteile (Eliglustat	-4,3 <sup>5)</sup>		-4,2 <sup>5)</sup>		2,2 <sup>5)</sup>	

ENCORE-Population	FAS <sup>1)</sup>		PPS <sup>2)</sup>		SP (100 mg BID) <sup>3)</sup>	
	Eliglustat (N=106)	ERT (N=53)	Eliglustat (N=99)	ERT (N=47)	Eliglustat (N=34)	ERT (N=53)
minus Imiglucerase), %						
<b>Erreichen der definierten Kriterien zum Lebertvolumen in MN (kein Anstieg &gt; 20 % vs. Ausgangswert)</b>						
Patienten, n (%)	100 (94,3)	49 (92,5)	95 (96,0)	44 (93,6)	33 (97,1)	49 (92,5)
Behandlungsdifferenz der prozentualen Anteile (Eliglustat minus Imiglucerase), %	1,8 <sup>5)</sup>		2,4 <sup>5)</sup>		4,6 <sup>5)</sup>	

<sup>1)</sup> Die FAS-Population umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Prüfmedikation erhalten haben und wird als ITT-Population interpretiert. Teilnehmende, die Woche 52 nicht abschlossen oder die Behandlung zu Imiglucerase wechselten, werden als Versager gewertet.

<sup>2)</sup> Die Person, die im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen.

<sup>3)</sup> Subpopulation die mit der Dosis von 100mg BID laut Fachinformation behandelt wurde.

<sup>4)</sup> eigene Berechnungen, Daten vom pU nicht berichtet.

<sup>5)</sup> Die prozentualen Berechnungen basieren auf dem Anteil ohne Splenektomie.

### Endpunkt GD1-spezifische Analysen

Der Endpunkt GD1-spezifische Analysen ist ein kombinierter Endpunkt aus den drei Parametern Mobilität, Knochenschmerzen und Knochenkrisen. Er war in den Studien ENGAGE und ENCORE für explorative Analysen geplant.

*Tabelle 18: Ergebnisse für GD1-spezifische Analysen (Mobilität) aus ENGAGE und ENCORE*

GD1-spezifische Analysen – Mobilität			Kategorie <sup>1)</sup> , n (%)		
Studie (Population)	Intervention	Woche	Uneingeschränkt	Eingeschränkt beim Gehen	Benötigt Gehilfe
ENGAGE (FAS)	Eliglustat (N=20)	Ausgangswert	17 (89)	1 (5)	1 (5)
		Woche 39	18 (95)	0	1 (5)
	Placebo (N=20)	Ausgangswert	20 (100)	0	0
		Woche 39	20 (100)	0	0
ENCORE (FAS)	Eliglustat (N=106)	Ausgangswert	99 (95)	4 (4)	1 (1)
		Woche 52	99 (94)	5 (5)	1 (1)
	Imiglucerase (N=53)	Ausgangswert	52 (100)	0	0
		Woche 52	52 (98)	1 (2)	0
ENCORE (PPS)	Eliglustat (N=99)	Ausgangswert	92 (95)	4 (4)	1 (1)
		Woche 52	92 (94)	5 (5)	1 (1)
	Imiglucerase (N=47)	Ausgangswert	46 (100)	0	0
		Woche 52	46 (98)	1 (2)	0

GD1-spezifische Analysen – Mobilität			Kategorie <sup>1)</sup> , n (%)		
Studie (Population)	Intervention	Woche	Uneingeschränkt	Eingeschränkt beim Gehen	Benötigt Gehilfe
<b>ENCORE (SP 100 mg BID<sup>2)</sup>)</b>	Eliglustat (N=34)	Ausgangswert	32 (94)	2 (6)	0
		Woche 52	32 (94)	1 (3)	1 (3)
	Imiglucerase (N=53)	Ausgangswert	52 (100)	0	0
		Woche 52	52 (98)	1 (2)	0

<sup>1)</sup> Für die Kategorien „benötigt Rollstuhl“ und „bettlägerig“ gab es keine Angaben.

<sup>2)</sup> Subpopulation, die mit der Dosis von 100 mg BID laut Fachinformation behandelt wurde.

*Tabelle 19: Ergebnisse für GD1-spezifische Analysen (Knochenschmerzen) aus ENGAGE und ENCORE*

GD1-spezifische Analysen – Knochenschmerzen			Kategorie <sup>1)</sup> , n (%)				
Studie (Population)	Intervention	Woche	keine Schmerzen	sehr leichte Schmerzen	leichte Schmerzen	mittelstarke Schmerzen	starke Schmerzen
<b>ENGAGE (FAS)</b>	Eliglustat (N=20)	Ausgangswert	14 (74)	1 (5)	0	4 (21)	0
		Woche 39	11 (58)	2 (11)	3 (16)	3 (16)	0
	Placebo (N=20)	Ausgangswert	12 (60)	2 (10)	5 (25)	1 (5)	0
		Woche 39	17 (85)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	0
<b>ENCORE (FAS)</b>	Eliglustat (N=106)	Ausgangswert	66 (63)	14 (13)	13 (13)	10 (10)	1 (1)
		Woche 52	69 (66)	19 (18)	11 (10)	5 (5)	1 (1)
	Imiglucerase (N=53)	Ausgangswert	39 (76)	6 (12)	4 (8)	2 (4)	0
		Woche 52	45 (85)	6 (11)	2 (4)	0	0
<b>ENCORE (PPS)</b>	Eliglustat (N=99)	Ausgangswert	62 (64)	13 (13)	11 (11)	10 (10)	1 (1)
		Woche 52	64 (65)	19 (19)	9 (9)	5 (5)	1 (1)
	Imiglucerase (N=47)	Ausgangswert	35 (78)	5 (11)	3 (7)	2 (4)	0
		Woche 52	40 (85)	5 (11)	2 (4)	0	0
<b>ENCORE (SP 100mg BID<sup>2)</sup>)</b>	Eliglustat (N=34)	Ausgangswert	18 (53)	7 (21)	5 (15)	4 (12)	0
		Woche 52	23 (68)	3 (9)	6 (18)	2 (6)	0
	Imiglucerase (N=53)	Ausgangswert	39 (76)	6 (12)	4 (8)	2 (4)	0
		Woche 52	45 (85)	6 (11)	2 (4)	0	0

<sup>1)</sup> Für die Kategorie „sehr starke Schmerzen“ gab es keine Angaben.

<sup>2)</sup> Subpopulation, die mit der Dosis von 100 mg BID laut Fachinformation behandelt wurde.

### Endpunkt Schmerzen

Der Endpunkt Schmerzen (erfasst mit dem BPI) war in den Studien ENGAGE und ENCORE für explorative Analysen geplant. Die Skalen der verschiedenen Dimensionen des BPI reichen von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen).

In der Studie ENGAGE beschreiben die Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie Schmerzen im Bereich von 0,7 bis 2,3 Punkten (Eliglustat: 1,05 bis 2,21 vs. Placebo: 0,7 bis 2,3). Die Unterschiede in der Veränderung der Schmerzen in Woche 39 zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (absolute Änderung in LSM: -0,2 bis -0,6 für beide).

In der Studie ENCORE beschreiben die Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie Schmerzen im Bereich von 0,35 bis 1,85 Punkten (100 mg BID Eliglustat: 1,0 bis 1,85 vs. Imiglucerase: 0,35 bis 1,56). Die Unterschiede in der Veränderung der Schmerzen zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (absolute Änderung in LSM: -0,03 bis -0,21 für 100 mg BID Eliglustat vs. -0,13 bis -0,54 für Imiglucerase). Die Ergebnisse in den Populationen FAS und PPS sind vergleichbar.

### Endpunkt Erschöpfung

Der Endpunkt Erschöpfung (erfasst mit der FSS) war in den Studien ENGAGE und ENCORE für explorative Analysen geplant. 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 alle 9 Fragen beantwortet waren.

*Tabelle 20: Ergebnisse für Erschöpfung aus ENGAGE und ENCORE*

<b>Studie (t) Population</b>	<b>Ausgangswert (A)</b>	<b>Wert nach RCT- Behandlungs- phase (B)</b>	<b>Absolute Änderung (A zu B)</b>	<b>Behandlungs- differenz</b>
<i>Intervention</i>	<i>n</i> <i>MW (SD)</i>	<i>n</i> <i>MW (SD)</i>	<i>MW (SD)</i> <i>LSM (SE)</i>	<i>LSMD (SE)</i> <i>[95%-KI]</i> <i>p-Wert</i> <i>falls p&lt;0,05:</i> <i>Hedges' g<sup>1)</sup></i>
<b>ENGAGE (39 Wochen) FAS</b>				
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)	
<b>ENCORE (52 Wochen) FAS<sup>2)</sup></b>				
Eliglustat (N=106)	105 3,10 (1,54)	104 3,17 (1,65)	0,07 (1,43) -	-
Imiglucerase (N=53)	52 2,93 (1,62)	51 2,84 (1,57)	-0,03 (1,03) -	

Studie (t) Population	Ausgangswert (A)	Wert nach RCT- Behandlungs- phase (B)	Absolute Änderung (A zu B)	Behandlungs- differenz
<i>Intervention</i>	<i>n</i> <i>MW (SD)</i>	<i>n</i> <i>MW (SD)</i>	<i>MW (SD)</i> <i>LSM (SE)</i>	<i>LSMD (SE)</i> <i>[95%-KI]</i> <i>p-Wert</i> <i>falls p&lt;0,05:</i> <i>Hedges' g<sup>1)</sup></i>
<b>ENCORE (52 Wochen) PPS<sup>2)</sup></b>				
Eliglustat (N=99)	97 3,06 (1,55)	97 3,13 (1,63)	0,06 (1,40) -	-
Imiglucerase (N=47)	46 3,01 (1,54)	45 2,92 (1,54)	-0,03 (1,08) -	-
<b>ENCORE (52 Wochen) SP 100mg BID<sup>3)</sup></b>				
Eliglustat (N=34)	34 2,96 (1,52)	34 3,14 (1,63)	0,18 (1,24) -	-
Imiglucerase (N=53)	52 2,93 (1,62)	51 2,84 (1,57)	-0,03 (1,03) -	-

<sup>1)</sup> Daten vom pU exklusiv für das Herstellerdossier.

<sup>2)</sup> Die Person, die im Verlauf der Studie von Eliglustat zu Imiglucerase wechselte, ist von dieser Analyse ausgeschlossen.

<sup>3)</sup> Subpopulation, die mit der Dosis von 100 mg BID laut Fachinformation behandelt wurde.

Als Endpunkt der Kategorie Lebensqualität wurde in den Studien ENGAGE und ENCORE die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben und untersucht.

#### Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst mit dem SF-36) war in den Studien ENGAGE und ENCORE für explorative Analysen geplant. Die Skalen reichen von 0-100, dabei entspricht 0 dem schlechtesten Punktwert.

In der Studie ENGAGE beschreiben die Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität auf der „physischen/körperlichen Summenskala“ im Bereich von 46,1 (Eliglustat) und 51,9 (Placebo) Punkten. Der Unterschied in der Veränderung dieser Summenskala zwischen den Gruppen war nicht signifikant (absolute Änderung in LSM: 0,8 für Eliglustat vs. -2,5 für Placebo). Lediglich auf der Dimension „körperliche Funktionsfähigkeit“ ist bei Ausgangswerten von 75,3 (Eliglustat) und 88,3 (Placebo) und einer Verbesserung unter Eliglustat auf 79,0 und einer Verschlechterung unter Placebo auf 77,8 ein signifikanter Unterschied zu beobachten (p=0,011 bei 95%-KI [0,45;26,01]). Auf der „psychischen Summenskala“ erreichen die Mittelwerte zu Beginn 45,2 (Eliglustat) und 49,3 (Placebo). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war bei dieser Summenskala nicht zu beobachten (absolute Änderung in LSM: 1,6 für Eliglustat vs. 3,8 für Placebo).

In der Studie ENCORE beschreiben die Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität auf der „physischen/körperlichen Summenskala“ im Bereich von 48,47 und 53,57 Punkten (MW der 100 mg BID Eliglustat- und Imiglucerase-

Gruppe). Bis Woche 52 erleben alle Patientinnen und Patienten eine tendenzielle Verbesserung (absolute Änderung in MW: 2,91 für Eliglustat vs. 1,39 für Imiglucerase). Die Ergebnisse in den Populationen FAS und PPS sind vergleichbar. Auf der „psychischen Summenskala“ erreichen die Mittelwerte der SP 100 mg BID zu Beginn 51,29 (Eliglustat) und 52,03 (Imiglucerase). In beiden Gruppen bleiben die Werte im Verlauf der Studie stabil (absolute Änderung in MW: -1,91 für Eliglustat vs. -0,49 für Imiglucerase).

## Subgruppenanalysen

Aus den Subgruppenanalysen der Studien ENGAGE und ENCORE für die Effektivitätsmaße ergeben sich keine relevanten Unterschiede.

## Sicherheit

Sicherheitsaspekte wurden in beiden Studien kontinuierlich dokumentiert.

## Unerwünschte Ereignisse

Dargestellt wurde das Auftreten von mindestens einem UE Im Verlauf der primären Behandlungsphasen bei den Patientinnen und Patienten.

Tabelle 21: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus ENGAGE und ENCORE

Studienbezeichnung Dauer (RCT-Behandlungsphase) Population	ENGAGE 39 Wochen Safety Set		ENCORE 52 Wochen Safety Set		ENCORE 52 Wochen SP 100 mg BID <sup>1)</sup>	
	Eliglustat (N=20)	Placebo (N=20)	Eliglustat (N=106)	ERT (N=53)	Eliglustat (N=34)	ERT (N=53)
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>						
Patienten, n (%)	18 (90)	14 (70)	97 (92)	42 (79)	33 (97)	42 (79)
RR <sup>2)</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>3)</sup>	1,29 [0,93;1,77] 0,2350		1,15 [0,99;1,34] 0,0409		1,22 [1,05;1,42] 0,0242	
<b>Leichte UE</b>						
Patienten, n (%)	16 (80)	14 (70)	94 (89)	37 (70)	32 (94)	37 (70)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,14 [0,8;1,64] 0,7160		1,27 [1,05;1,54] 0,0070		1,35 [1,11;1,64] 0,0066	
<b>Mittelschwere UE</b>						
Patienten, n (%)	15 (75)	6 (30)	49 (46)	19 (36)	14 (41)	19 (36)
RR [95 %-KI] p-Wert	2,50 [1,22;5,11] 0,0100		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 100 mg BID <sup>1)</sup>	
	Eliglustat (N=20)	Placebo (N=20)	Eliglustat (N=106)	ERT (N=53)	Eliglustat (N=34)	ERT (N=53)
<b>Schwere UE</b>						
Patienten, n (%)	0	0	13 (12)	4 (8)	1 (3)	4 (8)
RR [95 %-KI] p-Wert			1,71 [0,53;5,53] 0,4271		0,37 [0,04;3,47] 0,6443	
<b>UE, die zum Studienabbruch führten</b>						
Patienten, n (%)	0	0	2 (2)	1 (2)	0	1 (2)
RR [95 %-KI] p-Wert			1,00 [0,09;10,78] 1,0000		n.a. [n.a.;n.a.] 1,0000	
<b>Als „von besonderem Interesse“ klassifizierte UE</b>						
Patienten, n (%)	0 (0)	1 (5)	6 (6)	0 (0.0)	2 (6)	0
RR [95 %-KI] p-Wert	n.a. [n.a.;n.a.] 1,0000		n.a. [n.a.;n.a.] 0,1796		n.a. [n.a.;n.a.] 0,1500	

<sup>1)</sup> Subpopulation, die mit der Dosis von 100 mg BID laut Fachinformation behandelt wurde.

<sup>2)</sup> Die Verhältnisse der Wahrscheinlichkeiten (RR) wurden exklusiv im Herstellerdossier dargestellt.

<sup>3)</sup> Berechnet mit Fishers exaktem Test.

In der Studie ENGAGE trat bei einer Person der Placebo-Gruppe eine nicht schwerwiegende ventrikuläre Tachykardie als UE von besonderem Interesse auf. Die aufgetretenen UE von besonderem Interesse in der Studie ENCORE wurden von den Prüffärztinnen/-ärzten nicht als klinisch relevant bewertet.

In der Studie ENCORE wurden sechsmal infusionsbedingte Reaktionen (Kreuzschmerzen, Reaktionen an der Infusionsstelle) bei zwei Teilnehmenden dokumentiert.

Die meisten berichteten UE beider Studien konnten den folgenden vier MedDRA-Systemorganklassen (SOC) zugeordnet werden: Infektionen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen.



Tabelle 22: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (MedDRA<sup>1)</sup>) aus ENGAGE und ENCORE

Studienbezeichnung Dauer (RCT-Behandlungsphase) Population	ENGAGE 39 Wochen Safety Set		ENCORE 52 Wochen Safety Set		ENCORE 52 Wochen SP 100mg BID <sup>2)</sup>	
	Eliglustat (N=20)	Placebo (N=20)	Eliglustat (N=106)	ERT (N=53)	Eliglustat (N=34)	ERT (N=53)
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>3)</sup></b>						
<b>Infektionen</b>						
Patienten gesamt, n (%)	9 (45)	9 (45)	59 (56)	19 (36)	20 (59)	19 (36)
Ereignisse, n	14	13	104	33	n.b.	n.b.
Infektionen der oberen Atemwege, n (%)	1 (5)	4 (20)	11 (10)	3 (6)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	1	4	17	5		
Nasopharyngitis, n (%)	3 (15)	0	11 (10)	5 (9)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	3	0	12	5		
Sinusitis, n (%)	2 (10)	1 (5)	11 (10)	1 (2)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	2	1	14	1		
Grippe, n (%)	0	2 (10)	6 (6)	2 (4)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	0	2	8	2		
Harnwegsinfektion, n (%)	-	-	5 (5)	5 (9)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	-	-	6	5		
Virale Gastroenteritis, n (%)	-	-	5 (5)	1 (2)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	-	-	5	1		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Patienten gesamt, n (%)	9 (45)	8 (40)	57 (54)	9 (17)	24 (71)	9 (17)
Ereignisse, n	20	20	115	16	n.b.	n.b.
Diarrhoe, n (%)	3 (15)	4 (20)	13 (12)	2 (4)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	6	5	16	2		
Zahnschmerzen, n (%)	1 (5)	3 (15)	2 (2)	3 (6)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	2	3	2	4		
Bauchschmerzen, n (%)	1 (5)	2 (10)	11 (10)	0	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	1	2	15	0		
Flatulenz, n (%)	2 (10)	1 (5)	-	-	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	3	1	-	-		
Übelkeit, n (%)	2 (10)	1 (5)	13 (12)	0	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	2	1	18	0		
Erbrechen, n (%)	1 (5)	2 (10)	-	-	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	1	2	-	-		
Dyspepsie, n (%)	-	-	7 (7)	1 (2)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	-	-	9	1		
Refluxösophagitis, n (%)	-	-	7 (7)	0	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	-	-	7	0		
Obstipation, n (%)	-	-	5 (5)	0	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	-	-	5	0		

Studienbezeichnung Dauer (RCT-Behandlungsphase) Population	ENGAGE 39 Wochen Safety Set		ENCORE 52 Wochen Safety Set		ENCORE 52 Wochen SP 100mg BID <sup>2)</sup>	
Unerwünschte Ereignisse <sup>3)</sup>	Eliglustat (N=20)	Placebo (N=20)	Eliglustat (N=106)	ERT (N=53)	Eliglustat (N=34)	ERT (N=53)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Patienten gesamt, n (%)	11 (55)	6 (30)	37 (35)	5 (9)	9 (26)	5 (9)
Ereignisse, n	35	17	75	8	n.b.	n.b.
Kopfschmerzen, n (%)	8 (40)	6 (30)	14 (13)	1 (2)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	23	13	27	1	n.b.	n.b.
Schwindelgefühl, n (%)	1 (5)	2 (10)	9 (8)	0	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	2	2	9	0	n.b.	n.b.
Migräne, n (%)	2 (10)	0	-	-	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	2	0	-	-	n.b.	n.b.
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>						
Patienten gesamt, n (%)	9 (45)	6 (30)	41 (39)	16 (30)	11 (32)	16 (30)
Ereignisse, n	14	11	87	22	n.b.	n.b.
Gelenkschmerzen, n (%)	9 (45)	2 (10)	16 (15)	9 (17)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	11	4	22	9	n.b.	n.b.
Kreuzschmerzen, n (%)	-	-	13 (12)	3 (6)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	-	-	16	6	n.b.	n.b.
Extremitätenschmerzen, n (%)	-	-	12 (11)	1 (2)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	-	-	12	1	n.b.	n.b.
Knochenschmerzen, n (%)	-	-	6 (6)	1 (2)	n.b.	n.b.
Ereignisse, n	-	-	7	1	n.b.	n.b.

<sup>1)</sup> MedDRA Version 15.0.

<sup>2)</sup> Subpopulation, die mit der Dosis von 100 mg BID laut Fachinformation behandelt wurde.

<sup>3)</sup> Wenn einzelne Patientinnen oder Patienten häufiger Ereignisse in bestimmten Systemorganklassen berichten, werden sie nur einmal gezählt. Die Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten jeder Behandlungsgruppe.

Bis zur Woche 78 der Langzeitbehandlungsphase der Studie ENGAGE wurde in der Eliglustat-Gruppe zusätzlich häufig Refluxösophagitis (mindestens 15 % der Teilnehmenden) berichtet.

Bis zur Woche 104 der Langzeitbehandlungsphase der Studie ENCORE wurden Inzidenzen schwerer unerwünschter Ereignisse von 23/106 (22 %) in der Eliglustat-Gruppe und 4/51 (8 %) in der Imiglucerase-Gruppe berichtet. Insgesamt haben zehn Patientinnen und Patienten die Studie ENCORE vor Woche 104 wegen UE abgebrochen: davon 5 (5 %) Eliglustat, 4 (8 %) Imiglucerase mit Wechsel zu Eliglustat und 1 (2 %) Imiglucerase.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Im Verlauf der Studie ENGAGE sind keine SUE und keine Todesfälle aufgetreten. In der Studie ENCORE sind keine Todesfälle aufgetreten.

Dargestellt wurde das Auftreten von mindestens einem SUE bei den Patientinnen und Patienten.

*Tabelle 23: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus ENCORE*

Studienbezeichnung Dauer (RCT-Behandlungsphase) Population	ENCORE 52 Wochen Safety Set	
	Eliglustat (N=106)	ERT (N=53)
<b>SUE</b>		
Patienten, n (%)	11 (10) <sup>1)</sup>	0
<b>SUE, die zum Studienabbruch führen</b>		
Patienten, n (%)	1 (0,9)	0
<b>Als „von besonderem Interesse“ klassifizierte SUE</b>		
Patienten, n (%)	2 (1,9)	0 (0,0)

<sup>1)</sup> Bei lediglich einer Person wurde ein kausaler Zusammenhang zur Therapie vermutet.

Von den berichteten SUE traten 4 Fälle in der Subpopulation 100 mg BID auf. Insgesamt haben die Prüferinnen/Prüfer in nur einem Fall der aufgetretenen SUE einen kausalen Zusammenhang mit der Therapie abgeleitet.

Eine Person hat die Studie ENCORE aufgrund eines Herzinfarktes vorzeitig abgebrochen.

Die aufgetretenen SUE von besonderem Interesse waren Synkopen und wurden von den Prüferinnen und -ärzten nicht als klinisch relevant bewertet.

Bis zur Woche 78 der Langzeitbehandlungsphase der Studie ENGAGE wurden von einer Person der Eliglustat-Gruppe zwei SUE (atrioventrikulärer Block 2. Grades) berichtet.

Bis zur Woche 104 der Langzeitbehandlungsphase der Studie ENCORE wurden in der Eliglustat-Gruppe zwei SUE berichtet, die von den Prüferinnen und -ärzten als relevant bewertet wurden (periphere Neuropathie, Darmverschluss, -resektion).

### Subgruppenanalysen

Aus den Subgruppenanalysen der Studien ENGAGE und ENCORE für die Sicherheitsendpunkte ergeben sich keine relevanten Unterschiede.

## 2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Studien ENGAGE und ENCORE insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zielpopulation ab. Er begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

*„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.“*

### 3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

In diesem Abschnitt werden die oben aufgezeigten Informationen diskutiert.

#### 3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Eliglustat

Eliglustat (Cerdelga<sup>®</sup>) ist zugelassen für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame, intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind.

In den Studien ENGAGE und ENCORE waren auch Menschen mit ultraschneller CYP2D6-Metabolisierung eingeschlossen. Wegen der eingeschränkten Datenlage hat die EMA die Anwendung von Eliglustat in dieser Gruppe nicht empfohlen [7].

Eine Enzyersatztherapie (ERT) ist die Therapie der Wahl in der Versorgung von Menschen mit Morbus Gaucher Typ 1.

Die Formulierung des Anwendungsgebietes schließt eine Anwendung von Eliglustat in der Erstlinie nicht aus und berücksichtigt die Schwere der Erkrankung nicht. Die Studienpopulation der Studie ENGAGE bildet eine Teilgruppe des formulierten Anwendungsgebietes ab, die sich bei Therapieinitiierung gegen die Standardtherapie entscheidet. Für die Studie ENGAGE wurden erwachsene Menschen mit nachgewiesenem Enzymmangel und Gendefekt rekrutiert, die bei Einschluss therapienaiv waren. Ausgeschlossen waren Betroffene mit Splenektomie oder mit bestehender Knochenkrankung oder Knochenkrisen. Das mittlere Alter bei ersten GD1-Symptomen der ENGAGE-Population ist 16 Jahre, bei Diagnose 21 Jahre und an Tag 1 der Studie 32 Jahre. Da zudem eine Placebo-Therapie über 39 Wochen für diese Population vertretbar war, wird für die Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass es sich um eine Gruppe mit leichten Erkrankungsverläufen handelt.

Die Formulierung des Anwendungsgebietes von Eliglustat schließt die Umstellung von einer ERT auf Eliglustat nicht aus. Kriterien für eine Therapieumstellung (wie Therapieversagen oder Unverträglichkeit) sind nicht definiert. Die Studienpopulation der Studie ENCORE bildet eine Teilgruppe des formulierten Anwendungsgebietes ab, die sich trotz Therapieerfolg gegen eine Fortsetzung der Standardtherapie entscheidet. Unklar bleibt, aus welchen Gründen die Therapieumstellung erfolgt. Der pU geht in den Schlussfolgerungen seines Dossiers davon aus, „*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*“. Für die Studie ENCORE wurden erwachsene Menschen mit nachgewiesenem Enzymmangel und Gendefekt rekrutiert, die bei Einschluss mindestens drei Jahre mit einer ERT behandelt wurden und unter dieser definierte Therapieziele erreicht hatten. Ausgeschlossen waren Betroffene mit Symptomen einer Knochenbeteiligung. Das mittlere Alter bei ersten GD1-Symptomen der ENCORE-Population ist 14 Jahre, bei Diagnose 19 Jahre und an Tag 1 der Studie 38 Jahre. Die mittlere Einnahmedauer der ERT vor Randomisierung liegt bei 11 Jahren. Insgesamt wird auch hier davon ausgegangen, dass es sich um eine Gruppe mit leichten Erkrankungsverläufen handelt.

## 3.2 Design und Methodik der Studien ENGAGE und ENCORE

### Studie ENGAGE

ENGAGE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Ziel der Studie ist der Beleg der Überlegenheit von Eliglustat in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit bei therapienaiven Menschen mit Morbus Gaucher Disease Typ 1.

Durch die a priori festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien und die adäquate Randomisierung waren die Teilnehmenden der Interventions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie vergleichbar (siehe Tabelle 3).

Durch die Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie der Untersuchenden und der Bewertenden ist das Risiko für systematische Verzerrung durch ungleiche Behandlungen sowie das Berichten und Erfassen von Symptomen gering. Nach der Aufhebung der Verblindung in der Langzeitbehandlungsphase, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Im Verlauf der primären Behandlungsphase ist nur eine Person der Eliglustat-Gruppe aus der Studie ausgeschieden (siehe Abbildung 1). Das Risiko für eine systematische Verzerrung durch Gruppenunterschiede in der Anzahl und Begründung von Studienabbrüchen ist gering. Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen. Es liegen Ergebnisse aus ITT-Analysen vor. Es kann insgesamt von einem geringen Verzerrungsrisiko ausgegangen werden.

Da die Dosierung von Eliglustat in der Studie abhängig von der Plasmakonzentration verabreicht wurde (siehe Tabelle 2), wurden nicht alle Teilnehmenden gemäß Fachinformation mit 100 mg Eliglustat zweimal täglich behandelt (siehe Tabelle 14).

Fallzahlberechnungen und die statistischen Analysemethoden erscheinen adäquat ausgewählt. Die Laufzeit der kontrollierten Studienphase von 39 Wochen scheint zum Erreichen des Zieles am primären Endpunkt Milzvolumen ausreichend gewesen zu sein. Für die Untersuchung von Unterschieden an den patientenrelevanten Endpunkten Mobilität, Schmerzen, Erschöpfung und Lebensqualität ist eine längere Laufzeit wünschenswert.

Im Verlauf der Studie gab es einige Protokolländerungen zur Population und zur Erhebung der Endpunkte. Ein Einfluss der Änderungen auf die Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden. Von den internationalen Zulassungsbehörden wurde die Beeinflussung als gering eingeschätzt bzw. nicht kritisiert.

Insgesamt sind die Ergebnisse zum primären Endpunkt der Studie ENGAGE als konfirmatorisch zu bewerten.

### Studie ENCORE

ENCORE ist eine randomisierte, multizentrische, multinationale, aktiv kontrollierte und offene Phase-III-Studie. Ziel der Studie ist der Beleg der Nichtunterlegenheit von Eliglustat gegenüber einer ERT mit Imiglucerase bei Menschen mit Morbus Gaucher Typ 1, die a priori festgelegte therapeutische Ziele bereits erreicht hatten.

Trotz a priori festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien und adäquater Randomisierung waren bei den Teilnehmenden der Interventions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie Unterschiede zu beobachten (siehe Tabelle 6). Bei den körperlichen Eigenschaften fällt auf, dass weniger Menschen mit intermediärem und mehr mit schnellem CYP2D6-Metabolisierungsstatus in die Eliglustat-Gruppe randomisiert wurden. In der Subpopulation „SP 100 mg BID“, sind ausschließlich Menschen mit intermediärem und schnellem CYP2D6-Metabolisierungsstatus vertreten. Hinsichtlich des Erkrankungsstatus sind ebenfalls Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu beobachten. Demnach waren die Patientinnen und Patienten in der Eliglustat-Gruppe jünger bei Diagnose und ersten Symptomen, sind häufiger splenektomiert, hatten häufiger Therapieänderungen in der Vergangenheit, haben eine höhere Restenzymaktivität der  $\beta$ -Glukozerebrosidase und ein höheres Milzvolumen. Die Teilnehmenden der Subpopulation „100 mg BID“ waren im Vergleich mit der Eliglustat-Gesamtgruppe noch jünger bei Auftreten der ersten Symptome, waren häufiger splenektomiert und bekamen eine höhere ERT-Dosis. Ein Einfluss der beobachteten Unterschiede (CYP2D6-Metabolisierungsstatus, Splenektomie, Änderungen der Therapie vor Einschluss in die Studie, Restenzymaktivität der  $\beta$ -Glukozerebrosidase, höheres Milzvolumen) auf die Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Endpunkte hoch. Im Verlauf der primären Behandlungsphase sind nur wenige Teilnehmende aus der Studie ausgeschieden (siehe Abbildung 2). Das Risiko für eine systematische Verzerrung durch Gruppenunterschiede in der Anzahl und Begründung von Studienabbrüchen ist gering. Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen. Es liegen Ergebnisse aus ITT- und PP-Analysen vor, die sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Es kann insgesamt von einem geringen Verzerrungsrisiko ausgegangen werden.

Da die Dosierung von Eliglustat in der Studie abhängig von der Plasmakonzentration verabreicht wurde (siehe Tabelle 5), wurden nicht alle Teilnehmenden gemäß Fachinformation mit 100 mg Eliglustat zweimal täglich behandelt (siehe Tabelle 15). Die Beschreibung der Standardtherapie (Kontrollgruppe) entspricht der Empfehlung der gültigen Fachinformation [12]. Die Angaben im Studienbericht geben Einblick in die Anzahl der Infusionen pro Patientin oder Patient während der primären Behandlungsphase, jedoch nicht über die Höhe der Dosierung von Imiglucerase. Bei den Angaben zur Begleitmedikation zeigen sich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 15 und Abschnitt 2.6).

Für die Studie ENCORE wurde für den primären Endpunkt „Stabilität des Gesundheitszustandes“ eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 25 % festgelegt. In der Regel sollte der Punktschätzer des kleinstmöglichen Nutzens der Standardtherapie aus RCTs die Grenzsetzung begründen. Aus der unteren Grenze des Konfidenzintervalls und einem geschätzten Anteil, in dem der minimale Nutzen erhalten bleibt, kann ein Delta als Nichtunterlegenheitsgrenze errechnet werden. Für die Grenzsetzung in der hier vorliegenden Situation sind Effektschätzer aus Placebovergleichen oder zum Vergleich von Imiglucerase mit der vorherigen besten Therapie notwendig. Da diese nicht vorliegen, konnte auf diese Orientierung nicht zurückgegriffen werden [6]. Die einzige publizierte randomisierte Studie zum Vergleich von Imiglucerase mit der vorherigen besten Therapie diente dem Beleg der Gleichwertigkeit [13]. Die Zulassungsbehörden FDA und EMA haben die hier festgelegte Grenze als nicht

akzeptabel bewertet [5,7]. Als Konsequenz daraus hat die FDA die Darstellung des Milzvolumens oder des Hämoglobinspiegels als primäre Endpunkte empfohlen. Der pU hat sich nach der Beratung für den Endpunkt Milzvolumen entschieden und für diesen eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 15 % festgelegt. Auch dieser Grenze wurde von der FDA nicht offiziell zugestimmt [5]. Die EMA hat in Beratungen der Jahre 2009 und 2011 eine Grenze von maximal 20 % für den Endpunkt „Stabilität des Gesundheitszustandes“ empfohlen [7]. Dieser Empfehlung wurde nicht gefolgt, da sich daraus die Rekrutierung einer größeren Population ergeben würde, die ohnehin bereits schwierig war.

Neben den beschriebenen Limitationen für die Bewertung der Nichtunterlegenheitsgrenze, wurde für die weiteren Endpunkte keine Methode zur Adjustierung für multiples Testen angegeben. Alle weiteren statistischen Methoden erscheinen adäquat ausgewählt.

Als Ergebnis der Beratungen mit den Zulassungsbehörden wurden im Oktober 2009 wesentliche Änderungen am Studienprotokoll vorgenommen (siehe Abschnitt 2.4). Diese waren vor Verabreichung der ersten Medikamentendosis am 13. Oktober 2009 abgeschlossen. Im Verlauf der Studie gab es weitere Protokolländerungen zur Medikation und zur Erhebung der Endpunkte. Ein Einfluss der Änderungen auf die Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden. Von den internationalen Zulassungsbehörden wurde die Beeinflussung als gering eingeschätzt bzw. nicht kritisiert.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Studie ENCORE als explorativ zu bewerten.

### **3.3 Wirksamkeit**

In diesem Abschnitt werden die oben dargestellten Ergebnisse unter Berücksichtigung der oben formulierten Anmerkungen zu Design und Methodik der Studien ENGAGE und ENCORE bewertet.

#### Mortalität

Endpunkte, die der Mortalität zuzuordnen sind, wurden in den Studien ENGAGE und ENCORE nicht untersucht.

#### Primärer Endpunkt ENGAGE – Milzvolumen

Die Patientenrelevanz des Endpunktes „Reduktion des Milzvolumens“ ist unklar (siehe Abschnitt 2.5.3).

#### Primärer Endpunkt ENCORE – Stabilität des Gesundheitszustandes

Die Patientenrelevanz des Endpunktes „Stabilität des Gesundheitszustandes“ ist unklar (siehe Abschnitt 2.5.3).

#### Weitere Endpunkte

Für die Endpunkte Mobilität und Knochenschmerzen liegen weder aus der Studie ENGAGE noch aus der Studie ENCORE Daten vor, die eine Bewertung ermöglichen. Die Anzahl der



Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studien Einschränkungen in diesen Endpunkten berichten, ist so gering, dass nur Veränderungen bei Einzelfällen beobachtet werden können.

Für den Endpunkt Schmerzen (erfasst mit dem BPI) ist nach 39 Wochen Therapie mit Eliglustat im Vergleich zu Placebo in der Studie ENGAGE kein signifikanter Unterschied zu beobachten. In der Studie ENCORE wurden keine Effektschätzer berechnet.

Für den Endpunkt Erschöpfung (erfasst mit der FSS) ist nach 39 Wochen Therapie mit Eliglustat in der Studie ENGAGE ein signifikanter Nachteil gegenüber Placebo zu beobachten. Während der Mittelwert der FSS in der Interventionsgruppe stabil blieb, verbesserte sich der Mittelwert in der Placebo-Gruppe leicht. Der Unterschied war gering, aber statistisch signifikant. In der Studie ENCORE wurden keine Effektschätzer berechnet.

Für die beiden Summenskalen des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst mit dem SF-36) sind nach 39 Wochen Therapie mit Eliglustat im Vergleich zu Placebo in der Studie ENGAGE keine signifikanten Unterschiede zu beobachten. Lediglich auf einer von acht Subskalen wurde ein signifikanter Unterschied berichtet. In der Studie ENCORE wurden keine Effektschätzer berechnet.

### **3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Für die patientenrelevanten Endpunkte zur Wirksamkeit konnte keine Überlegenheit von Eliglustat gegenüber Placebo beobachtet werden. Für die Nichtunterlegenheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase liegen keine Effektschätzer vor, die eine Bewertung ermöglichen.

## **3.4 Sicherheit**

Unter der Therapie mit Eliglustat waren gegenüber Placebo und gegenüber Imiglucerase häufiger leichte und mittelschwere UE zu beobachten. SUE kamen nur in der Studie ENCORE, insgesamt selten aber tendenziell häufiger, unter Eliglustat vor.

SUE kamen nur unter Eliglustat-Therapie in der Studie ENCORE vor. Von den zehn dokumentierten Fällen, wurde bei einem ein Zusammenhang mit der Therapie vermutet.

### **3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Bei überwiegend leichten und mittelschweren UE ist das Schadenspotenzial von Eliglustat im Vergleich zu Placebo aber auch zu Imiglucerase insgesamt erhöht. Ein hohes Verzerrungspotenzial ergibt sich für die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte aus der Studie ENCORE neben dem offenen Design auch daraus, dass die Teilnehmenden der Kontrollgruppe bereits seit durchschnittlich 10 Jahren mit ERT therapiert werden.

## 4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Therapie mit Eliglustat (Cerdelga<sup>®</sup>) sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Behandlung des Morbus Gaucher vertraut ist.

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

Eliglustat sollte bei Patientinnen und Patienten, die CYP2D6 ultraschnelle Metabolisierer sind oder bei unklarem Metabolisierungsstatus nicht angewendet werden.

Einige therapienaive Patientinnen und Patienten zeigten eine Verringerung des Milzvolumens um weniger als 20 % (suboptimale Ergebnisse) nach 9 Behandlungsmonaten. Für diese sollte eine Überwachung hinsichtlich einer weiteren Verbesserung oder eine alternative Behandlungsmethode in Betracht gezogen werden. Bei Patientinnen und Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf, die von ERT auf Eliglustat umgestellt werden, sollte zur Sicherstellung eines weiterhin stabilen Krankheitsverlaufes eine regelmäßige Kontrolle (z. B. nach 6 Monaten und anschließend in regelmäßigen Abständen) hinsichtlich aller Krankheitsmanifestationen des Morbus Gaucher Typ 1 erfolgen. Eine Wiederaufnahme der ERT oder eine alternative Behandlungsmethode sollte im Einzelfall bei Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen werden, die unzureichend ansprechen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Cerdelga<sup>®</sup> vertrieben wird, alle Ärzte, die voraussichtlich Eliglustat verschreiben werden, den Leitfaden für Ärzte erhalten. Zudem muss er sicherstellen, dass alle Patientinnen und Patienten einen Therapiepass erhalten.

## 5. Zusammenfassung der Bewertung

Eliglustat ist zugelassen für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer, intermediäre Metabolisierer oder schnelle Metabolisierer sind. Die Nutzenbewertung von Eliglustat basiert auf den zulassungsbegründenden Studien ENGAGE – GZGD02507 und ENCORE – GZGD02607.

### Studie ENGAGE

Es handelt sich bei der Studie ENGAGE um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit von Eliglustat bei Menschen mit Morbus Gaucher Typ 1.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie ENGAGE werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Eliglustat ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotenzial bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ENGAGE

Endpunkt	Eliglustat (N=20) vs. Placebo (N=20)	Effekt
<b>Morbidität</b>		
<i>Mobilität, n (%)</i>	Kategorie <sup>1)</sup> „uneingeschränkt“	
Basiswert	17 (89) vs. 20 (100)	*
Woche 39	18 (95) vs. 20 (100)	
<i>Knochenschmerzen, n (%)</i>	Kategorie <sup>2)</sup> „keine Schmerzen“	
Basiswert	18 (53) vs 39 (76)	*
Woche 39	23 (68) vs. 45 (85)	
<i>Schmerzen (BPI)</i>	Spanne aller Dimensionen <sup>3)</sup>	
Basiswert (MW)	1,05 bis 2,21 vs. 0,7 bis 2,3	$\leftrightarrow$
absolute Änderung (LSM)	-0,2 bis -0,6 vs. -0,2 bis -0,6	
<i>Erschöpfung (FSS)<sup>4)</sup></i>		
Basiswert (MW)	3,84 vs. 3,53	$\downarrow\downarrow$
absolute Änderung (LSM)	0,1 vs. -0,6	
<b>Lebensqualität</b>		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)<sup>5)</sup></i>	Körperliche Summenskala	
Basiswert (MW)	46,1 vs. 51,9	
absolute Änderung (LSM)	0,8 vs. -2,5	$\leftrightarrow$
	Psychische Summenskala	
Basiswert (MW)	45,2 vs. 49,3	
absolute Änderung (LSM)	1,6 vs. 3,8	

Endpunkt	Eliglustat (N=20) vs. Placebo (N=20)	Effekt
<b>Sicherheit</b>		
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>	90 % vs. 70 %	↔
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>	-	-

<sup>1)</sup> Mögliche Kategorien: uneingeschränkt, eingeschränkt beim Gehen, benötigt Gehhilfe, benötigt Rollstuhl, bettlägerig.

<sup>2)</sup> Mögliche Kategorien: keine Schmerzen, sehr leichte Schmerzen, leichte Schmerzen, mittelstarke Schmerzen, starke Schmerzen, sehr starke Schmerzen.

<sup>3)</sup> Mögliche Dimensionen: stärkste Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden, marginale Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden, Durchschnittliche Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden, Schmerzen im Moment, Beeinträchtigung aufgrund von Schmerzen; Skalen reichen jeweils von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen).

<sup>4)</sup> Skala reicht von 1 (keine Fatigue) bis 7 (starke Fatigue).

<sup>5)</sup> Skalen reichen von 0 bis 100, je geringer desto schlechter.

<sup>7)</sup> Deskriptive Darstellung, nicht quantifizierbar.

## Studie ENCORE

Bei der Studie ENCORE handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, multinationale, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Ziel war der Beleg einer Nichtunterlegenheit von Eliglustat im Vergleich zu Imiglucerase bei Menschen mit Morbus Gaucher Typ 1, die unter einer Enzymersatztherapie therapeutische Ziele erreicht hatten.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie ENCORE werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Eliglustat ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotenzial bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotenzial bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ENCORE für die Subpopulation 100 mg BID

Endpunkt	Eliglustat (N=34) vs. Imiglucerase (N=53)	Effekt
<b>Morbidität</b>		
<i>Mobilität, n (%)</i> Basiswert Woche 39	Kategorie <sup>1)</sup> „uneingeschränkt“ 32 (94) vs. 52 (98) 32 (94) vs. 52 (98)	*
<i>Knochenschmerzen, n (%)</i> Basiswert Woche 39	Kategorie <sup>2)</sup> „keine Schmerzen“ 14 (74) vs 12 (60) 11 (58) vs. 17 (85)	*
<i>Schmerzen (BPI)</i> Basiswert (MW) absolute Änderung (LSM)	Spanne aller Dimensionen <sup>3)</sup> 1,0 bis 1,85 vs. 0,35 bis 1,56 -0,03 bis -0,21 vs. -0,13 bis -0,54	↔
<i>Erschöpfung (FSS)<sup>4)</sup></i> Basiswert (MW) absolute Änderung (MW)	2,96 vs. 2,93 0,18 vs. -0,03	↔

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Eliglustat**

Endpunkt	Eliglustat (N=34) vs. Imiglucerase (N=53)	Effekt
<b>Lebensqualität</b>		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)<sup>5)</sup></i>	Körperliche Summenskala 48,47 vs. 53,57 2,91 vs. 1,39	↔
Basiswert (MW) absolute Änderung (MW)	Psychische Summenskala 51,29 vs. 52,03 -1,91 vs. -0,49	
<b>Sicherheit</b>		
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>	97 % vs. 79 %	↓
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>	11,8 % vs. 0	↓

<sup>1)</sup> Mögliche Kategorien: uneingeschränkt, eingeschränkt beim Gehen, benötigt Gehhilfe, benötigt Rollstuhl, bettlägerig.

<sup>2)</sup> Mögliche Kategorien: keine Schmerzen, sehr leichte Schmerzen, leichte Schmerzen, mittelstarke Schmerzen, starke Schmerzen, sehr starke Schmerzen.

<sup>3)</sup> Mögliche Dimensionen: stärkste Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden, marginale Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden, Durchschnittliche Schmerzen in den vergangenen 24 Stunden, Schmerzen im Moment, Beeinträchtigung aufgrund von Schmerzen; Skalen reichen jeweils von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen).

<sup>4)</sup> Skala reicht von 1 (keine Fatigue) bis 7 (starke Fatigue).

<sup>5)</sup> Skalen reichen von 0 bis 100, je geringer desto schlechter.

<sup>\*)</sup> Deskriptive Darstellung, nicht quantifizierbar.

## Referenzen

1. **Agresti A, Caffo B.** Simple and Effective Confidence Intervals for Proportions and Differences of Proportions Result from Adding Two Successes and Two Failures. *American Statistician* 2000; 54 (4): 280-8.
2. **Beck M.** Therapie lysosomaler Speicherkrankheiten. *Dtsch Ärztebl* 2001; 98 (34-35): A2188-A2192.
3. **Beck M, vom Dahl S, Mengel E, Niederau C, Poll L, Rolfs A.** Diagnose und Therapie des Morbus Gaucher. Leitlinien zu Morbus Gaucher: Anerkannt im März 2006. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin 2006.
4. **Belmatoug N, Stirnemann J, Orphanet.** Gaucher disease type 1 (ORPHA77259). In: Orpha.net [ONLINE]. Paris (FRA): Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) 2012; [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=11102&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=gaucher&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Krankheite%28n%29/Krankheitsgruppe=Gaucher-Krankheit-Typ-1&title=Gaucher-Krankheit-Typ-1&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=11102&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=gaucher&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite%28n%29/Krankheitsgruppe=Gaucher-Krankheit-Typ-1&title=Gaucher-Krankheit-Typ-1&search=Disease_Search_Simple), Zugriff am 29.05.2015.
5. **Center for Drug Evaluation and Research.** Statistical Review(s): 205494Orig1s000. Cerdegla (eliglustat tartrate). Food and Drug Administration (FDA) 2014.
6. **Committee for Medicinal Products for Human Use.** Cerezyme (Imiglucerase): EPAR - Produkt Information. Scientific Discussion. European Medicines Agency 2005; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000157/WC500024109.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000157/WC500024109.pdf), Zugriff am 15.06.2015.
7. **Committee for Medicinal Products for Human Use.** Cerdelga : EPAR - Produkt Information. European Medicines Agency 2015; [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003724/WC500182387.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003724/WC500182387.pdf), Zugriff am 15.06.2015.
8. **Deegan PB, Cox TM.** Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective. *Drug design, development and therapy* 2012; 2012/05/09 81-106.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Cerdelga: Eliglustat. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. London (UK): EMA 2015; (EMA/722663-2014, EMEA/H/C/003724). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/003724/human\\_med\\_001840.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/003724/human_med_001840.jsp), Zugriff am 28.05.2015.
10. **Genzyme (Hrsg.).** Fragen und Antworten zu Morbus Gaucher [Broschüre]. Neu-Isenburg (GER): Genzyme GmbH 2007.
11. **Genzyme Europe BV.** Cerdelga 84 mg. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). 2015.
12. **Genzyme Europe BV.** Cerezyme® (Imiglucerase). 1997.

13. **Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, Parker C, Schiffmann R, Hill SC, Brady RO.** Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122 (1): 33-9.
14. **Grabowski GA, Kolodny EH, Weinreb NJ, Rosenbloom BE, Prakash-Cheng A, Kaplan P, et.al.** Chapter 146.1: Gaucher Disease: Phenotypic and Genetic Variation. In: OMMBID; PART 16: LYSOSOMAL DISORDERS. Mcgraw Hills Med Health 2006; <http://ommbid.mhmedical.com/>, Zugriff am 28.05.2015.
15. **Herold G, und Mitarbeiter.** Lysosomale Speicherkrankheiten: Morbus Gaucher. In: *Innere Medizin. Eine Vorlesungsorientierte Darstellung.* Herold; Köln 2014; 125-6.
16. **Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, Marinakis T, Rosenbaum H, Villarubia J, Zhukovskaya E, Hollak C.** Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol* 2007; 138 (6): 676-86.
17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose (Abschlussbericht D07-01, Vers. 1.1). Köln (GER): IQWiG 2010; (IQWiG-Berichte - Nr. 73). [https://www.iqwig.de/download/D07-01\\_Abschlussbericht\\_Osteodensitometrie\\_bei\\_primaerer\\_und\\_sekundaerer\\_Osteoporose.pdf](https://www.iqwig.de/download/D07-01_Abschlussbericht_Osteodensitometrie_bei_primaerer_und_sekundaerer_Osteoporose.pdf), Zugriff am 18.05.2015.
18. **Khan A, Hangartner T, Weinreb NJ, Taylor JS, Mistry PK.** Risk factors for fractures and avascular osteonecrosis in type 1 Gaucher disease: a study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (8): 1839-48.
19. **Maas M, van KC, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, den Heeten GJ.** Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. *Radiology* 2003; 229 (2): 554-61.
20. **Marshall WA, Tanner JM.** Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44 (235): 291-303.
21. **Marshall WA, Tanner JM.** Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45 (239): 13-23.
22. **Niederau C, Häussinger D.** Gaucher's disease: a review for the internist and hepatologist. *Hepatogastroenterology* 2000; 47 (34): 984-97.
23. **Orphanet Berichtsreihe.** Prävalenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - Aufgelistet nach absteigender Prävalenz oder Anzahl veröffentlichten Fälle. 2014. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_absteigender\\_Pravalenz\\_oder\\_Falle.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_absteigender_Pravalenz_oder_Falle.pdf).
24. **Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, Grabowski GA, Mistry PK, Tytki-Szymanska A.** Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004; 41 (4 Suppl 5): 4-14.

25. **Poll LW, Willers R, Haussinger D, Modder U, vom DS.** [MRI bone marrow findings in 63 patients with type I Gaucher disease.] MRT der Knochenmarkveränderungen bei 63 Patienten mit Morbus Gaucher Typ I. Rofo 2010; 182 (11): 979-85.
26. **Robertson PL, Maas M, Goldblatt J.** Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. AJR Am J Roentgenol 2007; 188 (6): 1521-8.