

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Eliglustat

**Neues Anwendungsgebiet: Kinder und Jugendliche mit
Morbus Gaucher Typ 1, die mit einer Enzyersatztherapie
stabilisiert sind**

Datum der Veröffentlichung: 1. April 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	8
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität.....	16
2.3.2 Morbidität.....	16
2.3.3 Lebensqualität	29
2.3.4 Sicherheit	30
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	33
2.4 Statistische Methoden.....	34
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	35
2.6 Indirekter Vergleich	35
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	36
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	36
3.2 Mortalität	42
3.3 Morbidität	42
3.4 Lebensqualität.....	48
3.5 Sicherheit	49
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	52
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Eliglustat.....	52
4.2 Design und Methodik der Studie.....	54
4.3 Mortalität	56
4.4 Morbidität	56
4.5 Lebensqualität.....	58
4.6 Sicherheit	58
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	60
Referenzen	62
Anhang	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Dosierung für Kinder und Jugendliche (6 bis < 18 Jahre) mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg.....	6
Tabelle 2:	Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studie ELIKIDS	8
Tabelle 4:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ELIKIDS	12
Tabelle 5:	Charakterisierung der Intervention der Studie ELIKIDS.....	12
Tabelle 6:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ELIKIDS	15
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ELIKIDS.....	33
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben; Studie ELIKIDS (Datenschnitt: 21.06.2023).....	36
Tabelle 9:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie ELIKIDS.....	38
Tabelle 10:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ELIKIDS	41
Tabelle 11:	Veränderung der Körpergröße-z-Scores im Vergleich zu Baseline; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)	43
Tabelle 12:	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu Baseline; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)	44
Tabelle 13:	Ausmaß der Knochenschmerzen im Studienverlauf; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)	45
Tabelle 14:	Veränderung der PedsQL Fatigue (Selbstbericht) für 5- bis 17-Jährige im Vergleich zu Baseline; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)	46
Tabelle 15:	Veränderung des PedsQL Pediatric Pain (Selbstbericht) für 5- bis 17-Jährige im Vergleich zu Baseline; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)	47
Tabelle 16:	Veränderung des PedsQL (Selbstbericht) für 5- bis 17-Jährige im Vergleich zu Baseline; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)	48
Tabelle 17:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie ELIKIDS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 21.06.2023).....	49
Tabelle 18:	UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie ELIKIDS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 21.06.2023).....	50
Tabelle 19:	UE von besonderem Interesse; Studie ELIKIDS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 21.06.2023).....	51
Tabelle 20:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ELIKIDS	60
Tabelle 21:	Veränderung des Milzvolumens im Vergleich zu Baseline für Patientinnen und Patienten mit GD1; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)	63

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMB	Bone Marrow Burden
BMD	Knochendichte (Bone Mineral Density)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP2D6	Cytochrom-P450 Typ 2D6
DXA	Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie
EMs	schnelle Metabolisierer (Extensive Metabolisers)
EPAR	European Public Assessment Report
ERT	Enzyersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy)
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GD	Morbus Gaucher (Gaucher Disease)
GD1/3	Morbus Gaucher Typ 1 / Typ 3
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBP	Hauptbehandlungsphase
IAR	Infusionsassoziierte Reaktionen
ICGG	International Collaborative Gaucher Group
IMs	intermediäre Metabolisierer (Intermediate Metabolisers)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LBP	Langzeitbehandlungsphase
MN	Multiples of Normal
N	Anzahl
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PK	Pharmakokinetik
PMs	langsame Metabolisierer (Poor Metabolisers)
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SRT	Substratreduktionstherapie
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TE(AE)	Treatment-Emergent (Adverse Events)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

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 11 1. Halbs. 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 11 1. Halbs. 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.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und 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 (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 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 25. März 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 23. Dezember 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 1. April 2025 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 Fragestellung

Eliglustat (Cerdelga®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [8]:

Kinder und Jugendliche mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg, die mit einer Enzymersatztherapie (enzyme replacement therapy, ERT) stabilisiert und in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (poor metabolisers, PMs), intermediäre Metabolisierer (intermediate metabolisers, IMs) oder schnelle Metabolisierer (extensive metabolisers, EMs) sind.

Gemäß Fachinformation orientiert sich die Dosierung am Körpergewicht und dem CYP2D6-Metabolisierungstyp. Das entsprechende Dosierungsschema ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Dosierung für Kinder und Jugendliche (6 bis < 18 Jahre) mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg

Körpergewicht	CYP2D6-EM und -IM	CYP2D6-PM
≥ 50 kg	84 mg BID	84 mg QD
25 bis < 50 kg	84 mg BID	42 mg QD
15 bis < 25 kg	42 mg BID	21 mg QD

Abkürzungen: BID: bis in die; CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EM: schnelle Metabolisierer; IM: intermediäre Metabolisierer; PM: langsame Metabolisierer; QD: quaque die.

Cerdelga ist als orales Kapselmedikament für Kinder konzipiert, die in der Lage sind, die Kapseln im Ganzen zu schlucken. Eine CYP2D6-Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungstyp ist erforderlich, bevor eine Therapie mit Cerdelga begonnen wird. Bei Patientinnen und Patienten, die als ultraschnelle CYP2D6-Metabolisierer (URM) eingestuft werden oder deren Metabolisierungstyp unklar ist, soll Eliglustat nicht angewendet werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
ELIKIDS (EFC13738) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
Studien zu externen Kontrollen				
ELIKIDS (EFC13738) ²⁾	Ja	Nein	Nein	Siehe Kapitel 2.6.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Bei dem indirekten Vergleich handelt es sich nicht um eine eigenständige Studie, es werden keine eigenen Studienunterlagen vorgelegt. Eine Beschreibung des Vorgehens erfolgt innerhalb der Studienunterlagen der ELIKIDS Studie.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Eliglustat herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Eliglustat [7]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ELIKIDS (EFC13738) [9,10,11]
- Fachinformation zu Eliglustat [8]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Eliglustat im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie ELIKIDS (EFC13738). Studie und Intervention werden in den Tabellen 3–5 charakterisiert.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie ELIKIDS

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	ELIKIDS ist eine prospektive, multinationale, offene, nicht-randomisierte und nicht kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Eliglustat bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und < 18 Jahren mit GD1 und GD3. Die Studienpopulation war unterteilt in 2 Kohorten: • Kohorte 1 (Eliglustat): Teilnehmende, die präspezifizierte Therapieziele bei Studieneinschluss bereits erreicht hatten sowie keine schweren klinischen Manifestationen der GD aufwiesen (s. Einschlusskriterien), seit mind. 24 Monaten eine ERT erhielten und zum Studieneinschluss weiterhin damit behandelt wurden. • Kohorte 2 (Eliglustat + Imiglucerase): Teilnehmende, die trotz adäquater Behandlung mit einer ERT seit mind. 36 Monaten und weiterhin laufender ERT-Behandlung zum Studieneinschluss präspezifizierte schwere klinische Manifestationen der GD bei Studieneinschluss aufwiesen (s. Einschlusskriterien). Da Teilnehmende der Kohorte 2 trotz adäquater ERT zu Studieneinschluss nicht stabilisiert waren und damit gemäß Fachinformation nicht der Zulassungspopulation entsprechen, wird ausschließlich Kohorte 1 zur Nutzenbewertung herangezogen. In die Studie wurden schrittweise 2 Altersgruppen aufgenommen (12- bis < 18-Jährige und 2- bis < 12-Jährige), wobei der Einschluss der 2- bis < 12-Jährigen erst begann, nachdem 10 Teilnehmende im Alter von 12 bis < 18 Jahren mind. 6 Monate mit Eliglustat behandelt wurden und das DMC keine Sicherheitsbedenken festgestellt hatte. Die Studie ist in folgende Abschnitte unterteilt (s. auch Abbildung 1): • Screening (Tag -60 bis Tag -1) • Hauptbehandlungsphase (Tag 1 bis Woche 52) • Langzeitbehandlungsphase (Woche 53 bis Woche 104) • Extensionsphase (Woche 105 bis Ende der Studie, maximal bis Woche 364)¹⁾ An der Extensionsphase konnten nur Patientinnen und Patienten teilnehmen, welche in Woche 104 weiterhin einen klinischen Nutzen²⁾ durch die Verabreichung von Eliglustat zeigten. Unter bestimmten Kriterien war bis Woche 104 ein Wechsel auf eine Rettungstherapie³⁾ möglich (siehe Tabelle 5). Die Eliglustat-Monotherapie wurde bis zum Wechsel auf die Rettungstherapie, Abbruch der Therapie, Austritt aus der Studie oder bis Woche 104 bzw. bis zum Ende der Studie (bis maximal Woche 364) durchgeführt, je nachdem was früher eintrat. Zur Nutzenbewertung werden die Hauptbehandlungs- und die Langzeitbehandlungsphase herangezogen.

Charakteris- tikum	Beschreibung
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Alter zwischen 2 und < 18 Jahren⁴⁾. • Klinische Diagnose der GD1 oder GD3⁴⁾ mit nachgewiesenem Mangel der β-Glucosidase-Aktivität (festgestellt anhand Enzymtest und Glucozerebrosidase-Genotyp). • Körpergewicht von ≥ 10 kg⁴⁾. • Zum Studieneinschluss müssen folgende Therapieziele alle erreicht sein⁵⁾: ○ Hämoglobinwert im Alter von 2 bis < 12 Jahren: $\geq 11,0$ g/dl; ○ Hämoglobinwert für Frauen im Alter von 12 bis < 18 Jahren: $\geq 11,0$ g/dl; ○ Hämoglobinwert für Männer im Alter von 12 bis < 18 Jahren: $\geq 12,0$ g/dl. ○ Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$. ○ Milzvolumen < 10,0 MN⁶⁾. ○ Lebertvolumen < 1,5 MN⁷⁾. ○ Keine GD-bedingte Lungenerkrankung wie der interstitiellen Lungenerkrankung. ○ Keine symptomatische Knochenerkrankung (gekennzeichnet durch pathologische Frakturen, Osteonekrose, Osteopenie/Osteoporose oder Knochenkrisen) innerhalb von 12 Monate vor Studieneinschluss. • Patientinnen und Patienten mussten vor Studieneinschluss mind. für eine Dauer von 24 Monaten eine ERT, die von mind. einer Zulassungsbehörde autorisiert ist, in einer monatlichen Gesamtdosis gleichwertig zu 30 bis 130 E/kg Körpergewicht Imiglucerase erhalten haben und sich während des Screenings noch in Behandlung befinden. Wesentliche Ausschlusskriterien • SRT innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss. • Partielle oder totale Splenektomie innerhalb von 2 Jahren vor Studieneinschluss: • Transfusionsabhängigkeit. • Ösophagusvarizen oder Leberinfarkt in der Vorgeschichte. Leberenzyme (ALT, AST) oder Gesamtbilirubin, welche > 2 x ULN betragen, außer es besteht eine Diagnose des Gilbert-Syndroms. • Klinisch signifikanter angeborener Herzfehler, koronare Herzkrankheit oder Linksherzinsuffizienz; klinisch bedeutsame Herzrhythmusstörungen oder Erregungsleitungsstörungen wie AV-Block zweiten Grades Typ 2 oder AV-Block dritten Grades, kompletter Schenkelblock, verlängertes QTc-Intervall oder anhaltende ventrikuläre Tachykardie. • Klinisch bedeutsame Erkrankung außer GD, einschließlich kardiovaskuläre, renale, hepatische, gastrointestinale, pulmonale, neurologische, endokrine, metabolische (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) oder psychiatrische Erkrankungen, andere medizinische Beschwerden (z. B. morbid Adipositas oder schwere Wachstumsverzögerung) oder schwerwiegende interkurrente Erkrankungen, die eine Teilnahme ausschließen könnten. • Ultraschneller oder unbestimmter CYP2D6-Metabolisierungstyp. • Erhalt von Antiarrhythmikum der Klasse IA oder Klasse III innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss. • Verabreichung von CYP3A-Induktoren innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Studienmedikationsgabe. • Verabreichung von starken oder mäßigen CYP2D6-Inhibitoren gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren bei CYP2D6-IMs und -EMs innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Studienmedikationsgabe. • Verabreichung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren bei CYP2D6-PMs innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Studienmedikationsgabe.

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 72 Eingeschlossen: N = 57 Intervention: N = 57 Kohorte 1: N = 51 (Kohorte 2: N = 6)
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren 21 Zentren in 10 Ländern (Kanada, Japan, Russland, Italien, Schweden, Spanien, Frankreich, Türkei, Vereinigtes Königreich und Argentinien). Studienzeitraum • Erste Einverständniserklärung: 11.04.2018 • Studieneinschluss-Phase: 06.06.2018 – 05.07.2022 Datenschnitte Interimsdatenschnitt: 21.06.2023⁸⁾ Die Studie ist noch laufend. Das erwartete Ende ist am 20.11.2025.⁹⁾
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primäre Endpunkte • Pharmakokinetik (C_{max} und $AUC_{0-\tau}$) • Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse) Sekundäre Endpunkte • Wirksamkeit ○ Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl ○ Milzvolumen, Lebertvolumen ○ Knochenmarkinfiltration, Knochendichte ○ Körperliche Entwicklung ▪ Körpergröße ▪ Körpergewicht ▪ BMI ▪ Knochenalter ○ GD-spezifische Analysen ▪ Mobilität ▪ Knochenschmerzen ▪ Knochenkrisen ○ PedsQL „Multidimensional Fatigue Scale“ und „Pediatric Pain Questionnaire“ ○ Lungenfunktion ○ Wirbelsäulenkrümmung ○ Biomarker • Lebensqualität: PedsQL „Generic Core Scales“ und „Family Impact Module“ Explorative Endpunkte • Modifiziertes Schweregrad-Bewertungstool für neuronopathische Gaucher-Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit GD3 und mit anderen Mutationen als N370S. • Weitere Biomarker.

¹⁾ Die Studienbehandlung kann in der Extensionsperiode so lange fortgesetzt werden, bis die Patientin / der Patient die Erwachsenenindikation für Eliglustat erreicht hat, ein kommerzielles Produkt für die pädiatrische Indikation verfügbar ist oder der Sponsor beschließt, die Studie zu beenden.

²⁾ Präspezifizierte Kriterien für einen klinischen Nutzen konnten nicht identifiziert werden.

³⁾ Rettungskriterien siehe Tabelle 5. Teilnehmende, die auf eine Rettungstherapie umgestellt wurden, verblieben in der Studie und wurden weiter beobachtet.

⁴⁾ Abweichung von der Zulassungspopulation gemäß Fachinformation.

⁵⁾ Gemäß der Fachinformation von Eliglustat, soll das Medikament bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, die durch eine ERT stabilisiert wurden. Die Fachinformation liefert keine Definition des Begriffs „stabilisiert“. Es ist unklar, ob bzw. in welchem Maße die im Rahmen der Studie ELIKIDS festgelegten Therapieziele, die zum Einschluss in die Studie in Kohorte 1 erfüllt sein mussten, dieser Vorgabe für die Zulassungspopulation teilweise oder gänzlich entsprechen.

⁶⁾ Milz-MN = Volumen (cm³) / 2 x Gewicht (kg).

⁷⁾ Leber-MN = Volumen (cm³) / 25 x Gewicht (kg).

⁸⁾ Die primäre Analyse sollte präspezifiziert stattfinden, wenn alle Personen die HBP abgeschlossen haben. Zum vorliegenden Datenschnitt haben bereits alle Teilnehmenden die HBP beendet. Es geht jedoch nicht eindeutig aus den Unterlagen hervor, ob es sich um den Datenschnitt für die präspezifizierte primäre Analyse zum Abschluss der HBP handelt.

⁹⁾ Gemäß clinicaltrials.gov [12].

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUC: Area Under the Curve; AV: atrioventrikulär; CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; DMC: Data Monitoring Committee; E: Einheiten; EM: schnelle Metabolisierer; ERT: Enzyersatztherapie; GD: Morbus Gaucher; GD1/GD3: Morbus Gaucher Typ 1 / Typ 3; HBP: Hauptbehandlungsphase; IM: intermediäre Metabolisierer; MN: Multiples of Normal; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PM: langsame Metabolisierer, SRT: Substratreduktionstherapie; ULN: Upper Limit of Normal.

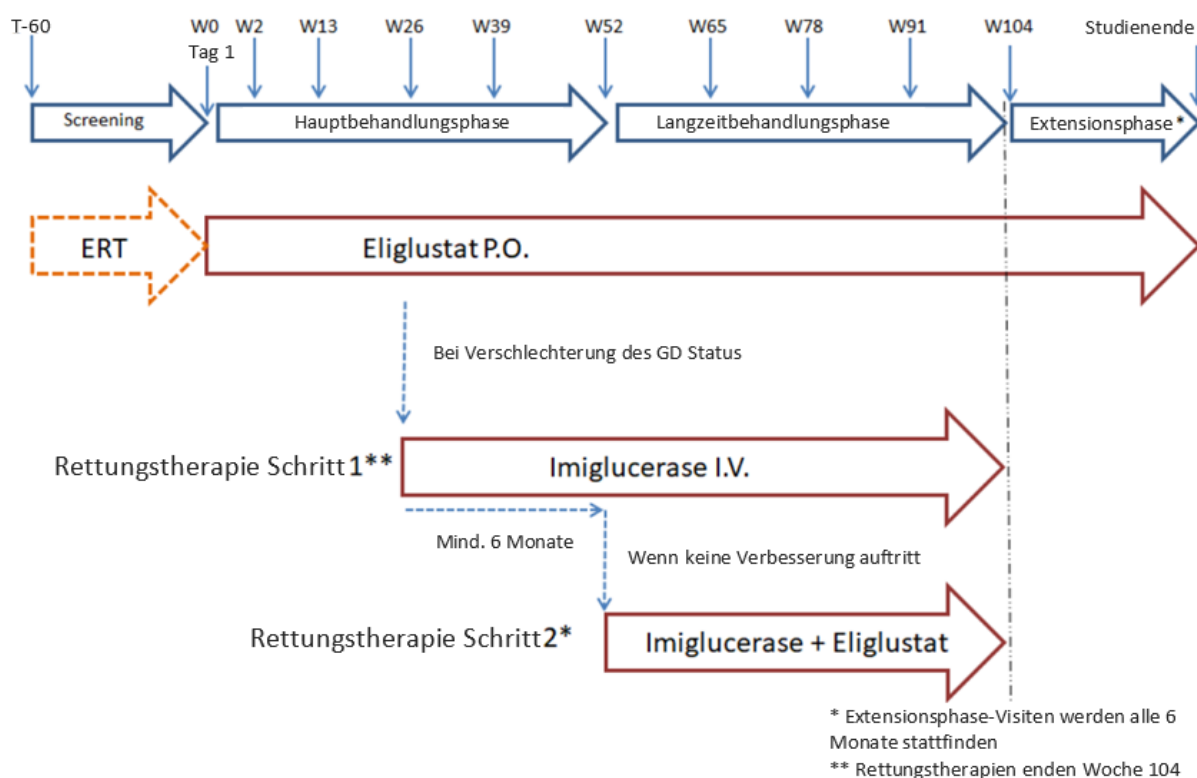


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie ELIKIDS für Kohorte 1 [10]

Abkürzungen: ERT: Enzyersatztherapie; I.V.: intravenös; P.O.: peroral; T: Tag; W: Woche.

Protokolländerungen

Neben dem Originalprotokoll vom 25.05.2017 werden 4 Amendmentversionen beschrieben. Davon lagen 2 Amendments vor der Unterzeichnung der ersten Einverständniserklärung (11.04.2018) und dem erstem Studieneinschluss (06.06.2018). Von den nach dem ersten Studieneinschluss eingeführten Protokollamendments 3 (länderübergreifend) und 4 (EU-spezifisch) enthält nur Amendment 3 für die Nutzenbewertung relevante Änderungen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ELIKIDS

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 3 (länderübergreifend), 09.10.2019 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	• Telefonische Sicherheits-Follow-ups werden nun 2 Wochen ($\pm$ 2 Tage) statt 37 Tage ($\pm$ 4 Tage) nach Erhalt der letzten Studiendosis durchgeführt. Ein Sicherheits-Follow-up erfolgt weiterhin nur für Teilnehmende, die vorzeitig aus der Studie ausscheiden oder die nach Woche 104 keine Studienbehandlung mehr erhalten. • UE von besonderem Interesse: Neutralisierende Antikörpertiter, Serumtrypsinase sowie Komplementaktivierung und Hauttests wurden aus den immunologischen Tests entfernt. Trypsinase und Komplementaktivierung werden nicht mehr als immunologische Tests für IAR durchgeführt.

Abkürzungen: IAR: Infusionsassoziierte Reaktionen; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention der Studie ELIKIDS

Intervention
Eliglustat, Hartkapseln (21, 42 und 84 mg)¹⁾ oder Suspensionslösung²⁾ • Einnahme: oral • Die Dosierung richtet sich nach CYP2D6-Metabolisierungsstatus, Alter³⁾ und Körpergewicht. Dosierungsschema zu Studienbeginn <u>Kinder von 12 bis < 18 Jahren</u> • $\geq$ 50 kg: 84 mg BID (EMs, IMs) bzw. 42 mg QD (PMs)⁴⁾⁵⁾ • 25 bis < 50 kg: 42 mg BID (EMs, IMs)⁴⁾ bzw. 21 mg QD (PMs)⁴⁾ <u>Kinder von 2 bis 12 Jahren</u> • 25 bis < 50 kg: 42 mg BID (EMs, IMs)⁴⁾ bzw. 21 mg QD (PMs)⁴⁾ • 15 bis < 25 kg: 21 mg BID (EMs, IMs)⁴⁾ bzw. 12,6 mg QD (PMs)⁴⁾ Angepasstes Dosierungsschema nach präspezifizierter PK-Analyse⁶⁾⁷⁾ <u>Kinder von 12 bis < 18 Jahren</u> • $\geq$ 50 kg: 84 mg BID (EMs, IMs) bzw. 42 mg QD (PMs)⁴⁾⁵⁾ • 25 bis < 50 kg: 84 mg BID (EMs, IMs) bzw. 21 mg QD (PMs)⁴⁾ <u>Kinder von 2 bis 12 Jahren</u> • 25 bis < 50 kg: 84 mg BID (EMs, IMs) bzw. 21 mg QD (PMs)⁴⁾ • 15 bis < 25 kg: 42 mg BID (EMs, IMs) bzw. 12,6 mg QD (PMs)⁴⁾ Die Dosis konnte zudem individuell angepasst werden, falls • aufgrund des Heranwachsens die Gewichts- oder Alterskriterien für die nächsthöhere Dosierung erfüllt waren oder • individuelle PK-Ergebnisse zu Woche 2 darauf hindeuteten, dass die Zielexposition⁸⁾ mit dem Medikament nicht ausreichend war.⁹⁾ Gemäß Studienunterlagen konnte nur eine individuelle Dosisanpassung erfolgen. Es ist nicht eindeutig ersichtlich, ob sich diese Einschränkung lediglich auf die mögliche Anpassung auf Basis der individuellen PK-Ergebnisse bezieht oder auch auf Dosisanpassungen aufgrund von Veränderungen in Gewicht und

Intervention

Alter. Zudem wird lediglich eine Gewichtszunahme, aber keine Gewichtsreduktion als Grund für eine Dosisanpassung genannt.

Für EMs und IMs war eine Dosisanpassung gemäß individueller PK-Ergebnisse bis 126 mg BID prädefiniert, für PMs eine Dosisanpassung bis 84 mg QD. Eine präspezifizierte maximal erlaubte Dosis konnte den Studienunterlagen nicht explizit entnommen werden.

Unterbrechungen der Intervention

- Die Behandlung mit Eliglustat sollte bei Patientinnen und Patienten ausgesetzt werden, die eine Kurzzeitbehandlung benötigen mit
 - einem starken oder mäßig starken CYP2D6-Inhibitor zusammen mit einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor bei CYP2D6-EMs und -IMs;
 - einem starken oder mäßig starken CYP3A-Inhibitor bei CYP2D6-PMs.
 Diese Medikamente können bis zu 2 Wochen lang verwendet werden. Bis zu 2 Episoden der Eliglustat-Aussetzung sind pro Jahr erlaubt.
- Eine vorübergehende Unterbrechung konnte zudem in Betracht gezogen werden, wenn vermutete UE auftraten. Die Wiederaufnahme der Behandlung erfolgte unter enger klinischer und/oder laborbasierter Überwachung, sobald das Prüfpersonal nach bestem medizinischem Ermessen entschieden hat, dass das Prüfpräparat nicht für das Auftreten des Ereignisses verantwortlich ist und die Einschlusskriterien der Studie weiterhin erfüllt waren.

Rettungstherapie¹⁰⁾ mit Imiglucerase (I.V., 60 E/kg alle 2 Wochen)¹¹⁾ (s. auch Abbildung 1)

Schritt 1

Während HBP und LBP können Teilnehmende, die aufgrund einer Verschlechterung des GD-Status mind. eines der folgenden Kriterien erfüllen, von der primären Eliglustat-Monotherapie auf eine Imiglucerase-Monotherapie umgestellt werden (60 E/kg alle 2 Wochen). Neben der Erfüllung der Kriterien musste ausgeschlossen werden, dass andere Ursachen als die GD selbst zur Erfüllung der Kriterien führten, sowie eine Therapieadhärenz von mindestens 90 % vorliegen.

Rettungs-Kriterien:

- Hämoglobinwert fällt und bleibt unter 8,0 g/dl bei Testwiederholung mind. 2 Wochen später.
- Thrombozytenzahl fällt und bleibt unter 45.000/mm³ bei Testwiederholung mind. 2 Wochen später.
- Erleiden einer klinisch signifikanten Blutungsepisode, die vom Prüfpersonal als mit einer niedrigen Thrombozytenzahl zusammenhängend beurteilt wird.
- Das Milzvolumen (in MN) nimmt im Vergleich zum Ausgangswert um 35 % zu und die Zunahme wird mind. 4 Wochen später bestätigt.
- Das Lebertvolumen (in MN) nimmt im Vergleich zum Ausgangswert um 35 % zu, und die Zunahme wird mind. 4 Wochen später bestätigt.
- Jede andere Verschlechterung des GD-Status, die nach Ansicht des Prüfpersonals eine Behandlung mit ERT rechtfertigt.

Schritt 2

Zeigt sich nach 6 Monaten Rettungstherapie keine Verbesserung der Parameter, die zum Wechsel von Eliglustat zu Imiglucerase geführt haben, erhalten die betreffenden Teilnehmenden anschließend eine Kombinationstherapie (Imiglucerase + Eliglustat) bis zum Ende des Langzeitbehandlungszeitraums.¹⁰⁾

Folgende Kriterien galten als Ausbleiben einer Verbesserung:

- Hämoglobinwert steigt nicht um ≥ 1 g/dl an.
- Thrombozytenzahl steigt nicht um ≥ 15 % an.
- Milzvolumen (in MN) nimmt nicht um ≥ 20 % ab.
- Lebertvolumen (in MN) nimmt nicht um ≥ 10 % ab.
- Jede andere Verschlechterung des GD-Status, die nach Ansicht des Prüfpersonals eine Kombinationstherapie rechtfertigt.

Ein Wechsel von der Rettungstherapie zurück auf die primäre Eliglustat-Monotherapie war nicht vorgesehen.

Intervention
Nicht erlaubte Begleitmedikation Während der Studie war die Anwendung von Medikamenten, die die Aktivität von CYP2D6 oder CYP3A4 beeinflussen (d. h. CYP2D6-/CYP3A4-Inhibitoren und starke CYP3A-Induktoren), welche die Plasmakonzentrationen von Eliglustat verändern, sowie von Antiarrhythmika der Klasse IA und Klasse III, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern, eingeschränkt oder untersagt.

- ¹⁾ Entspricht in Kapselform 25, 50 und 100 mg Eliglustattartrat.
- ²⁾ Eine orale Suspensionslösung stand Teilnehmenden zur Verfügung, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Bewegungsschwäche keine Kapseln schlucken konnten oder die Eliglustat-Dosen < 21 mg benötigten. Die Darreichungsform als Suspensionslösung entspricht nicht der Zulassung gemäß Fachinformation.
- ³⁾ Das Dosierungsschema gemäß Fachinformation ist nicht in Abhängigkeit vom Alter dargestellt (vgl. Tabelle 1).
- ⁴⁾ Dosierung weicht vom zugelassenen Dosierungsschema für 6- bis 18-Jährige gemäß Fachinformation ab (vgl. Tabelle 1).
- ⁵⁾ PM-Patientinnen und -Patienten erhielten 84 mg QD, nachdem sie das 18. Lebensalter erreicht hatten (entspricht der zugelassenen Dosis für Erwachsene während des Zeitraums der Studie).
- ⁶⁾ Ziel der PK-Analyse war es zu beurteilen, ob das Dosierungsschema zu Studienbeginn geeignet war, die Zielexposition von Eliglustat zu erreichen. Die Dosisanpassung galt auch für Teilnehmende, die nach der PK-Analyse in die Studie eingeschlossen wurden (also nach Juli 2021). Für PMs erfolgte keine Dosisanpassung, da nur 1 Person mit diesem Metabolisierungsstatus eingeschlossen wurde und somit keine adäquate PK-Analyse durchgeführt werden konnte.
- ⁷⁾ Für die Dosisanpassung auf Basis der PK-Ergebnisse gab es prädefinierte Schritte für eine Erhöhung oder Reduktion der Dosis. Diese führte für EMs und IMs in den Gewichtskategorien „15 bis < 25 kg“ und „25 bis < 50 kg“ in beiden Altersgruppen zu einer Erhöhung auf die nächsthöhere Stufe.
- ⁸⁾ Zielexposition = Exposition eines Erwachsenen, der mit 84 mg BID behandelt wurde.
- ⁹⁾ Sobald eine individuelle Dosisanpassung vorgenommen wurde, basierten zukünftige Dosisanpassungen auf der ersten PK-Analyse, die nach dem Wechsel der Patientin / des Patienten in eine neue Dosiskategorie durchgeführt wurde, und nicht auf dem Gewicht.
- ¹⁰⁾ Teilnehmende, die auf eine Rettungstherapie umgestellt wurden, wurden im Rahmen der Studie weiter beobachtet.
- ¹¹⁾ Eine Verabreichung zu Hause oder in einer näherliegenden Einrichtung außerhalb der Studienzentren war möglich bei Genehmigung durch das Prüfpersonal, Genehmigung durch die lokalen Gesundheitsbehörden und unter Voraussetzung lokal verfügbarer und geeigneter Infrastruktur und Ressourcen. In jedem Fall wurden die ersten 2 Infusionen im Studienzentrum appliziert.

Abkürzungen: BID: bis in die; CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; E: Einheiten; EM: schnelle Metabolisierer; ERT: Enzyersatztherapie; GD: Morbus Gaucher; HBP: Hauptbehandlungsphase; IM: intermediäre Metabolisierer; I.V.: intravenös; LBP: Langzeitbehandlungsphase; MN: Multiples of Normal; PK: Pharmakokinetik; PM: langsame Metabolisierer; QD: quaque die; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 3) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 6 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ELIKIDS

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
Hämoglobinwert	Morbidität	Ja	Nein
Thrombozytenzahl		Ja	Nein
Milzvolumen		Ja	Nein ¹⁾
Lebervolumen		Ja	Nein
Knochenmarkinfiltration		Ja	Nein
Knochenichte		Ja	Nein
Körperliche Entwicklung • Körpergröße • Körpergewicht • BMI • Knochenalter		Ja Ja Ja Ja	Ergänzend Ergänzend Nein Nein
GD-spezifische Analysen • Mobilität • Knochenschmerzen • Knochenkrisen		Ja Ja Ja	Nein Ja Nein
PedsQL Fatigue ²⁾		Ja	Ja
PedsQL Pediatric Pain ²⁾		Ja	Ja
PedsQL	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse ³⁾	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Ein vergrößertes Milzvolumen ist gemäß Daten des ICGG Gaucher Registry ein wesentliches Merkmal bei GD1 [5]. Zudem legen Quellen aus eigener Recherche nahe, dass die Verringerung des Milzvolumens im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel sein kann [2,4]. Das Milzvolumen könnte somit einen Parameter zur Therapiesteuerung darstellen. Daher erfolgt aus Transparenzgründen eine Darstellung im Anhang.

²⁾ Der pU ordnet den Endpunkt der „Lebensqualität“ zu. Im Rahmen der Nutzenbewertung erfolgt eine Zuordnung zur Endpunktkategorie „Morbidität“.

³⁾ Primärer Endpunkt der Studie ELIKIDS.

Abkürzungen: GD: Morbus Gaucher; GD1: Morbus Gaucher Typ 1; ICGG: International Collaborative Gaucher Group; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Anzahl an Todesfällen wurde im Rahmen der Sicherheitserfassung kontinuierlich über die gesamte Studiendauer erhoben. Dabei erfolgte eine separate Auswertung der Tode in den Zeiträumen vor dem Beginn der Behandlung (ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis Erhalt der ersten Studiendosis), während der Behandlung (Treatment-Emergent-Periode; ab Erhalt der ersten Studiendosis bis Erhalt der letzten Studiendosis plus Nachbeobachtungszeitraum) und nach der Behandlung (nach Erhalt der letzten Studiendosis bis Ende der Studie). Bezüglich des Nachbeobachtungszeitraums der Treatment-Emergent-Periode liegen diskrepante Informationen vor (siehe Kapitel 2.3.4). Laut Studienprotokoll betrug dieser 2 Wochen, laut SAP hingegen 5 Tage.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Unklarheiten bestehen in Bezug auf den Nachbeobachtungszeitraum der Treatment-Emergent-Periode. Für die Nutzenbewertung werden die Todesfälle während des gesamten Studienzeitraums berücksichtigt.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als Patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Hämatologische Parameter

Hämoglobinwert

Der Endpunkt „Hämoglobinwert“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Hämoglobinwert (g/dl, mmol/l) wurde für die Wirksamkeitsanalysen anhand von 2 Blutproben im Abstand von 12 bis 36 Stunden erhoben. Für jeden Erhebungszeitpunkt wurde der Durchschnitt der beiden Werte verwendet. Fehlte einer der beiden Werte, wurde der einzig verfügbare Wert verwendet. Alle hämatologischen Analysen und Berichte wurden durch ein lokales Labor durchgeführt und erstellt.

Die Auswertung erfolgte über die absolute und prozentuale Veränderung des gemittelten Hämoglobinwerts von Baseline bis zu den geplanten Erhebungszeitpunkten.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt erfasst ausschließlich Befunde auf Basis von Laborparametern und ohne direkten Symptombezug, die nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden. Vom pU im Dossier aufgeführte Symptome (bspw. Erschöpfung), die mit einem bestimmten Hämoglobinspiegel (bspw. einer Anämie) einhergehen können, lassen sich direkt erheben.

Der Endpunkt „Hämoglobinwert“ wird in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

Thrombozytenzahl

Der Endpunkt „Thrombozytenzahl“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Thrombozytenzahl (mm^3 , $10^9/\text{l}$) wurde anhand von 2 Blutproben im Abstand von 12 bis 36 Stunden erhoben, wobei für jeden Erhebungszeitpunkt der Durchschnitt der beiden Werte gebildet wurde. Fehlte einer der beiden Werte, wurde der einzig verfügbare Wert verwendet. Alle hämatologischen Analysen und Berichte wurden durch ein lokales Labor durchgeführt und erstellt.

Für alle Erhebungszeitpunkte wurde die prozentuale und absolute Veränderung der gemittelten Thrombozytenzahl gegenüber Baseline berechnet.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt erfasst ausschließlich Befunde auf Basis von Laborparametern und ohne direkten Symptombezug, die nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden.

Folglich wird der Endpunkt „Thrombozytenzahl“ in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

Organvolumen

Milzvolumen

Der Endpunkt „Milzvolumen“ wird in der Nutzenbewertung aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Bestimmung des Grads der Splenomegalie wurde das Milzvolumen mittels abdominaler MRT untersucht. Vor der MRT-Untersuchung durften Teilnehmende ≥ 6 Stunden keine festen Nahrungsmittel zu sich nehmen. Die MRT wurden zentral durchgeführt und ausgewertet, durch eine dritte Partei, die gegenüber Patientennummer und Studienvsiste verblindet war.

Die Auswertung des Milzvolumens erfolgte für jede Person unter Berechnung des „Multiples of Normal“ (MN), in welches das individuelle Körpergewicht eingeht.

Wenn das Körpergewicht einer/eines Teilnehmenden nicht zum gleichen festgelegten Erhebungszeitpunkt wie das Milzvolumen bestimmt wurde, wurde der Wert für das Körpergewicht zum nächstgelegenen verfügbaren Erhebungszeitpunkt verwendet.

Generell erfolgte die Auswertung über die absolute und prozentuale Veränderung zwischen Baseline und den geplanten Erhebungszeitpunkten.

Im Studienbericht wird post hoc eine Schweregradeinteilung der Werte des Milzvolumens (in MN) vorgenommen: $\leq 5,0$ MN = keine/milde Splenomegalie; $> 5,0$ bis $\leq 15,0$ MN = moderate Splenomegalie; $> 15,0$ MN = schwere Splenomegalie. Zu dieser Kategorisierung liegen lediglich narrative, kategoriale Ergebnisse vor.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. Für solche Fälle, in denen Körpergewicht und Milzvolumen nicht zum gleichen Zeitpunkt erhoben wurden, bleibt unklar, wie groß der zeitliche Abstand zwischen der Messung des Milzvolumens und der Bestimmung des Körpergewichts sein durfte und ob Gewichtsmessungen sowohl vor als auch nach der Volumenerhebung berücksichtigt wurden.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt erfasst ausschließlich Befunde auf Basis eines bildgebenden Verfahrens und ohne direkten Symptombefund, die nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden. Vom pU im Dossier aufgeführte Symptome (bspw. Beschwerden des Oberbauchs), die mit einem erhöhten Milzvolumen einhergehen können, lassen sich direkt erheben und werden in Teilen bereits erhoben (siehe Endpunkt „PedsQL Pediatric Pain“). Ein vergrößertes Milzvolumen ist gemäß Daten des International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry [5] ein wesentliches Merkmal bei GD1. Zudem legen ein narrativer, systematischer Review von 2021 [4] sowie ein Expertenkonsens aus 2018 [2] nahe, dass die Verringerung des Milzvolumens im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel sein kann. Das Milzvolumen könnte somit einen Parameter zur Therapiesteuerung darstellen.

Daher erfolgt aus Transparenzgründen eine Darstellung im Anhang.

Der Endpunkt „Milzvolumen“ wird in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als weitestgehend valide angesehen. Mögliche Einschränkungen der Validität ergeben sich aus der nicht eindeutigen Handhabung von Fällen, in denen das Milzvolumen und das Körpergewicht nicht zum selben Erhebungszeitpunkt erfasst wurden (siehe Bewertung der Operationalisierung).

Es wird keine Begründung oder Herleitung für die post hoc definierte Kategorisierung der Schwere der Splenomegalie angeführt. Die Validität der Kategorisierung ist somit unklar. Zur Nutzenbewertung werden die Auswertungen anhand des MN herangezogen.

Lebervolumen

Der Endpunkt „Lebervolumen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Die Operationalisierung erfolgte für das Lebervolumen analog zu jener beim Endpunkt „Milzvolumen“.

Die Auswertung des Lebervolumens erfolgte für jede Person unter Berechnung MN, in welches das individuelle Körpergewicht eingeht.

Wenn das Körpergewicht einer/eines Teilnehmenden nicht zum gleichen festgelegten Erhebungszeitpunkt wie das Lebervolumen bestimmt wurde, wurde der Wert für das Körpergewicht zum nächstgelegenen verfügbaren Erhebungszeitpunkt verwendet.

Die prozentuale und absolute Veränderung des Lebervolumens zwischen Baseline und den geplanten Erhebungszeitpunkten wurde berechnet.

Im Studienbericht wird post hoc eine Schweregradeinteilung der Werte des Lebervolumens (in MN) vorgenommen: $\leq 1,25$ MN = keine/milde Hepatomegalie; $> 1,25$ bis $\leq 2,5$ MN = moderate Hepatomegalie; $> 2,5$ MN = schwere Hepatomegalie. Zu dieser Kategorisierung liegen lediglich narrative, kategoriale Ergebnisse vor.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. Für solche Fälle, in denen Körpergewicht und Lebervolumen nicht zum gleichen Zeitpunkt erhoben wurden, bleibt unklar, wie groß der zeitliche Abstand zwischen der Messung des Lebervolumen und der Bestimmung des Körpergewichts sein durfte und ob Gewichtsmessungen sowohl vor als auch nach der Volumenerhebung berücksichtigt wurden.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt erfasst ausschließlich Befunde auf Basis eines bildgebenden Verfahrens und ohne direkten Symptombefund, die nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden.

Der Endpunkt „Lebervolumen“ wird in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

Ossäre Manifestation***Knochenmarkinfiltration***

Der Endpunkt „Knochenmarkinfiltration“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Die Knochenmarkinfiltration in der Lendenwirbelsäule und im Femur wurde mittels MRT untersucht und anhand von sagittalen T1- und T2-gewichteten Aufnahmen der Lendenwirbelsäule sowie koronalen T1- und T2-gewichteten Ansichten des gesamten bilateralen Femur bewertet. Die Beurteilung der Knochenmarkinfiltration basierte auf dem „Bone Marrow Burden“ (BMB)-Score, der definiert ist als die Summe der folgenden Items:

Lendenwirbelsäule:

- T1-gewichtet:
 - 0 = Leicht hyperintens
 - 1 = Isointens
 - 2 = Leicht hypointens
 - 3 = Hypointens
- T2-gewichtet:
 - 0 = Isointens
 - 1 = Leicht hypointens
 - 1 = Leicht hyperintens
 - 2 = Hypointens
 - 2 = Hyperintens
- Infiltrationsmuster:
 - 0 = Keins
 - 1 = Fleckig
 - 2 = Diffus
- Fett in der Region der Basivertebrälvene
 - 0 = Erhaltung des Fetts
 - 1 = Abwesenheit von Fett

Femur:

- T1-gewichtet:
 - 0 = Hyperintens oder leicht hyperintens oder isointens
 - 1 = Leicht hypointens
 - 2 = Hypointens
- T2-gewichtet:
 - 0 = Isointens
 - 1 = Leicht hypointens
 - 1 = Leicht hyperintens
 - 2 = Hypointens
 - 2 = Hyperintens
- Stellen der Beteiligung:
 - 0 = Keine Beteiligung
 - 1 = Diaphyse
 - 2 = Proximale Epiphyse/Apophyse
 - 3 = Distale Epiphyse
- Zusätzliche Befunde: Ein Punkt für das Vorhandensein von jeder/jedem
 - Knochenkrise
 - Knocheninfarkt in der Diaphyse/Metaphyse
 - Avaskuläre Nekrose des Femurkopfes
 - Jegliche Fraktur

Der BMB-Score reicht laut SAP von 0 bis 19 und wurde nur für Teilnehmende berechnet, bei denen für alle Items ein Wert verfügbar war. In einigen Studienunterlagen, u. a. im Studienbericht, wird im Gegensatz zum SAP eine mögliche Spannweite des BMB-Scores von 0 bis 16 angegeben. Zudem erfolgt im Studienbericht eine Schweregradeinteilung anhand des BMB-Scores (leicht: 0–4; mittelschwer: 5–8; schwer: 9–16), welche dem SAP oder dem Studienprotokoll nicht zu entnehmen ist und damit als post hoc eingestuft wird.

Die Knochenmarkinfiltration wurde beim Screening und danach jährlich gemessen. Die MRT-Aufnahmen der Knochen wurden lokal und zentral ausgewertet. Für die Analyse wurden die

zentralen Ergebnisse verwendet, die durch eine dritte Partei, die gegenüber Patientenummer und Studienvisite verblindet war, erhoben und ausgewertet wurden.

Der Endpunkt war definiert als die mittlere absolute Veränderung der Knochenmarkinfiltration zu den prädefinierten Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline. Die Auswertung erfolgte

- separat nach Lokalisation (BMB-Score in der Wirbelsäule, BMB-Score im Femur) sowie
- anhand des BMB-Gesamtscores (BMB-Score im Femur + BMB-Score in der Wirbelsäule).

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. Eine wesentliche Unklarheit besteht hinsichtlich der möglichen Spannweite des BMB-Summscores. Die diesbezüglichen Angaben in den Studieunterlagen widersprechen sich.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt erfasst ausschließlich Befunde auf Basis eines bildgebenden Verfahrens und ohne direkten Symptombefug, die nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden. Vom pU im Dossier aufgeführte möglichen Folgen einer Knochenmarkinfiltration (bspw. Knochenschmerzen, Knochenkrisen oder strukturelle Schäden am Skelett und damit einhergehend Einschränkungen der Mobilität), lassen sich direkt erheben und werden im Rahmen der Studie in Teilen bereits erhoben (siehe bspw. Endpunkt „Knochenschmerzen“).

Der Endpunkt „Knochenmarkinfiltration“ wird daher in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

Knochendichte

Der Endpunkt „Knochendichte“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erhebung der Knochendichte (BMD) werden Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule und des gesamten Körpers durchgeführt. Die Messung und Berechnung der BMD (g/cm^2) und der BMD-z-Scores erfolgt zentral durch Dual-Energie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA).

Der BMD-z-Score vergleicht die BMD einer Studienperson mit einer gesunden Referenzgruppe gleichen Alters, Geschlechts, Körpergewichts und ethnischer Zugehörigkeit. Um die Genauigkeit und Vergleichbarkeit der Messungen zu gewährleisten, wurde der BMD-z-Score adjustiert. Diese Adjustierung berücksichtigt sowohl mögliche Messwertabweichungen einzelner Scanner über die Studiendauer als auch Unterschiede zwischen Scannern verschiedener Hersteller.

Die Auswertung erfolgte über die mittlere absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der BMD (g/cm^2) und der BMD-z-Scores der Lendenwirbelsäule und des Gesamtkörpers zu den geplanten Erhebungszeitpunkten.

Im Studienbericht wird post hoc eine Kategorisierung der z-Scores vorgenommen: > -1 SD = normal; ≤ -1 bis $> -2,5$ SD = Osteopenie; $\leq -2,5$ SD = Osteoporose. Zu dieser Kategorisierung liegen lediglich narrative, kategoriale Ergebnisse vor.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt erfasst ausschließlich Befunde auf Basis eines bildgebenden Verfahrens und ohne direkten Symptombefund, die nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden. Vom pU im Dossier aufgeführte mögliche Folgen einer geringen Knochendichte (bspw. Frakturen und damit einhergehend eine eingeschränkte Mobilität) lassen sich direkt erheben.

Der Endpunkt „Knochendichte“ wird in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

Körperliche Entwicklung

Körpergröße

Der Endpunkt „Körpergröße“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Validität ergänzend berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zum Erhebungsvorgehen der Körpergröße liegen keine Informationen vor.

Die Auswertung der Körpergröße erfolgte in cm und als z-Score über die absolute Veränderung zu den prädefinierten Erhebungszeitpunkten im Vergleich zu Baseline.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht ausreichend beschrieben. Es liegen keine Informationen dazu vor, wie die Messungen durchgeführt wurden, welche Personen oder Stellen für die Durchführung verantwortlich waren und welche Hilfsmittel dabei zum Einsatz kamen. Zudem bleibt unklar, ob pro Erhebungszeitpunkt lediglich eine Messung erfolgte oder ob mehrere Messungen stattfanden, die anschließend gemittelt wurden. Die gewählte Referenzpopulation zur Berechnung der Körpergröße-z-Scores kann den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

Patientenrelevanz und Validität

Die Pathologie von Morbus Gaucher kann Wachstumsbeeinträchtigungen zur Folge haben [5]. Der anthropometrische Parameter „Körpergröße“ wird bei Erkrankungen, die die körperliche Entwicklung beeinflussen, als patientenrelevant angesehen.

Jedoch lassen sich die zugrundeliegenden Krankheitsmerkmale, welche Wachstumsstörungen verursachen können, gemäß Daten des ICGG Gaucher Registry durch eine ERT in der Regel gut kontrollieren, sodass bei Patientinnen und Patienten unter ERT nicht mehr regelhaft mit Auswirkungen auf die körperliche Entwicklung zu rechnen ist [1,6,13]. Es ist jedoch denkbar, dass ein Wechsel auf eine Substratreduktionstherapie (SRT) mit Eliglustat nach erfolgreicher Stabilisierung mittels ERT das Wachstum nachteilig beeinflussen könnte. Allerdings ist unklar, ob der Studienzeitraum von 2 Jahren ausreichend ist, um mögliche Veränderungen durch den Wechsel auf Eliglustat zu erfassen, da die Erkrankung selbst nur einen indirekten Effekt auf die körperliche Entwicklung hat.

Des Weiteren kann aufgrund der unzureichenden Beschreibung der Operationalisierung die Validität des Endpunkts nicht abschließend beurteilt werden. Andererseits ist eine Erhebung der Körpergröße in der Regel weitestgehend objektiv möglich. Aus den dargelegten Gründen wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, sind gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Daher werden die z-standardisierten Ergebnisse dargestellt. Durch die fehlende Angabe der Referenzpopulation für die Berechnung der z-Scores kann die Validität und Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht abschließend beurteilt werden.

Körpergewicht

Der Endpunkt „Körpergewicht“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Validität und nicht z-standardisierter Auswertungen ergänzend berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Zum Erhebungsvorgehen des Körpergewichts liegen keine Informationen vor.

Die Auswertung erfolgte anhand des Körpergewichts in kg über die absolute Veränderung zu den prädefinierten Erhebungszeitpunkten im Vergleich zu Baseline.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht ausreichend beschrieben. Es bestehen die gleichen Unklarheiten, zu denen beim Endpunkt „Körpergröße“ bereits ausgeführt wurde.

Patientenrelevanz und Validität

Der anthropometrische Parameter „Körpergewicht“ wird bei Erkrankungen, die die körperliche Entwicklung beeinflussen, als patientenrelevant angesehen.

Wie bei der Bewertung des Endpunkts „Körpergröße“ bereits dargelegt, ist bei Patientinnen und Patienten unter ERT jedoch gemäß Registerdaten nicht mehr regelhaft mit Auswirkungen auf die körperliche Entwicklung zu rechnen [1,6,13]. Es ist denkbar, dass ein Wechsel auf eine SRT mit Eliglustat nach erfolgreicher Stabilisierung mittels ERT die körperliche Entwicklung nachteilig beeinflussen könnte. Jedoch ist unklar, ob der Studienzeitraum von 2 Jahren ausreichend ist, um nach erfolgreicher Stabilisierung mittels ERT mögliche Veränderungen im Körpergewicht durch den Wechsel auf eine SRT mit Eliglustat zu erfassen, da die Erkrankung selbst nur einen indirekten Effekt auf die körperliche Entwicklung hat.

Des Weiteren kann aufgrund der unzureichenden Beschreibung der Operationalisierung die Validität des Endpunkts nicht abschließend beurteilt werden. Andererseits ist eine Erhebung des Körpergewichts in der Regel weitestgehend objektiv möglich. Aus den dargelegten Gründen wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, sind gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Für den Endpunkt „Körpergewicht“ liegen jedoch keine z-standardisierten Ergebnisse vor. Es werden die Ergebnisse in kg dargestellt.

BMI

Der Endpunkt „BMI“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Doppelerfassung und unklarer Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Die Berechnung des BMI erfolgte anhand der Formel:

$$\frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

Analog zu Körpergröße und Körpergewicht liegen keine Angaben zum Erhebungsvorgehen vor.

Die Auswertung erfolgte über die absolute Veränderung zu den prädefinierten Erhebungszeitpunkten für die Endpunkte „Körpergröße“ und „Körpergewicht“ im Vergleich zu Baseline.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht ausreichend beschrieben. Die bereits bei den Endpunkten „Körpergröße“ und „Körpergewicht“ ausgeführten Unklarheiten in Bezug auf deren Erhebung gelten auch für den Endpunkt „BMI“.

Der Endpunkt „BMI“ setzt sich aus den Endpunkten „Körpergröße“ und „Körpergewicht“ zusammen, die beide ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt werden. Auf eine Darstellung der Ergebnisse des Endpunkts „BMI“ wird daher verzichtet.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt „BMI“ setzt sich aus den Endpunkten „Körpergröße“ und „Körpergewicht“ zusammen, welche bei Erkrankungen, die die körperliche Entwicklung beeinflussen, als patientenrelevant eingestuft werden. Die zu diesen Endpunkten beschriebenen Einschränkungen zur Validität sind auf den vorliegenden Endpunkt „BMI“ zu übertragen.

Knochenalter

Der Endpunkt „Knochenalter“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Es wurde eine Röntgenaufnahme der linken Hand, Finger und des linken Handgelenks zur Berechnung des Knochenalters angefertigt. Die Berechnung des Knochenalters wurde zentral durchgeführt, wobei eine Umrechnung in Jahre (als numerischer Wert) erfolgte. Die Erhebungen wurden zentral durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte über die mittlere absolute Veränderung von Baseline zu den prädefinierten Erhebungszeitpunkten.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nicht nachvollziehbar. Das Vorgehen, wie aus den Röntgenaufnahmen das Knochenalter abgeleitet werden soll, wird nicht beschrieben. Zudem ist keine Methodik oder Formel für die Umrechnung in Jahre angegeben.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt erfasst ausschließlich Befunde auf Basis eines bildgebenden Verfahrens und ohne direkten Symptombefund, die nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt werden.

Der Endpunkt „Knochenalter“ wird somit in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht beurteilt.

GD-spezifische Analysen

Mobilität

Der Endpunkt „Mobilität“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Validität, die sich aus einer nicht nachvollziehbaren Operationalisierung ergibt, nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Bestimmung des Mobilitätsstatus erfolgte mittels Fragebogen im Selbstbericht. Folgende Antwortmöglichkeiten waren für die Patientinnen und Patienten vorgegeben:

- Uneingeschränkte Mobilität.
- Eingeschränkt beim Gehen.
- Gehen unter Zuhilfenahme einer orthopädischen Hilfe.
- Notwendigkeit eines Rollstuhls.
- Bettlägerigkeit.

Es erfolgte eine kategoriale Auswertung des Items, anhand der absoluten und prozentualen Anzahl an Patientinnen und Patienten in jeder der Antwortkategorien.

Bewertung

Die Operationalisierung kann nicht nachvollzogen werden. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, welche konkrete Frage den Patientinnen und Patienten zu den Antwortmöglichkeiten gestellt wurde. Falls keine standardisierte Frage für die Erhebung des Endpunkts festgelegt war, könnten Schwankungen in der Formulierung der Frage die Antworten der Studienteilnehmenden beeinflussen. Es wird zudem kein Bezugszeitraum spezifiziert. Es ist denkbar, dass die Mobilität der Patientinnen und Patienten über einen gewissen Zeitraum hinweg fluktuiert, weshalb die Angabe des Bezugszeitraums zentral ist für die Bewertung. Zudem bestehen Unklarheiten in Bezug auf die Erhebung bei altersbedingten Einschränkungen. Die Studie schloss Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren ein. Es ist nicht ersichtlich, ob jüngere Kinder bei der Beantwortung des Items Unterstützung durch einen Erziehungsberechtigten erhielten.

Patientenrelevanz und Validität

Bei dem Endpunkt „Mobilität“ kann es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt handeln. Die Patientenrelevanz und Validität werden aufgrund der unzureichend beschriebenen Operationalisierung jedoch als unklar bewertet.

Knochenschmerzen

Der Endpunkt „Knochenschmerzen“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Schwere der Knochenschmerzen wurde mittels Selbstbericht anhand der folgenden Frage erhoben: „Wie würden Sie Ihre Knochenschmerzen in den vergangenen 4 Wochen bewerten?“. Den Patientinnen und Patienten standen folgende Antwortmöglichkeiten zur Verfügung:

- keine Schmerzen
- sehr leichte Schmerzen
- leichte Schmerzen
- mittelstarke Schmerzen
- starke Schmerzen
- sehr starke Schmerzen

Schmerzen, die mehr als 4 Wochen vor der Visite des entsprechenden Erhebungszeitpunkts auftraten, wurden als UE erfasst und nicht in die Auswertung des vorliegenden Endpunkts inkludiert.

Es erfolgte eine kategoriale Auswertung des Items, anhand der absoluten und prozentualen Anzahl an Patientinnen und Patienten in jeder der Antwortkategorien.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Analog zum Endpunkt „Mobilität“ bestehen Unklarheiten in Bezug auf die Erhebung bei altersbedingten Einschränkungen. Es ist nicht ersichtlich, ob jüngere Kinder bei der Beantwortung des Items Unterstützung durch einen Erziehungsberechtigten erhielten.

Im Gegensatz zur generalisierten Erfassung der Schmerzen über den PedsQL Pediatric Pain, erfolgt anhand des vorliegenden Endpunkts eine spezifische Abfrage der Knochenschmerzen. Es ist jedoch möglich, dass Knochenschmerzen bei der Erhebung über den PedsQL Pediatric Pain ebenfalls berücksichtigt werden und dabei in die Gesamtbeurteilung einfließen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Knochenschmerzen“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patienten-relevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Basierend auf der Augenscheinvalidität wird das Instrument als geeignet angesehen, um die Intensität der Knochenschmerzen zu erfassen.

Knochenkrisen

Der Endpunkt „Knochenkrisen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Prüfpersonal dokumentierte zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl der Knochenkrisen seit der letzten Untersuchung. Knochenkrisen sind definiert als akut eintretende Knochenschmerzen, die eine Ruhigstellung des betroffenen Bereiches sowie Betäubungsmittel zur Schmerzlinderung erfordern, und möglicherweise von einer Knochenhautabhebung und/oder einer erhöhten Leukozytenzahl und/oder Fieber und/oder Schwäche für > 3 Tage begleitet sind.

Die Anzahl der Knochenkrisen seit der letzten Untersuchung wurde kategorisiert in:

- Keine Knochenkrise
- 1–2 Knochenkrisen
- > 2 Knochenkrisen

Es erfolgte eine kategoriale Auswertung des Items, anhand der absoluten und prozentualen Anzahl an Patientinnen und Patienten in jeder der Antwortkategorien.

Bewertung

Die Operationalisierung kann auf Grundlage der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden.

Es wird nicht spezifiziert, ob die Beurteilung, inwieweit die Kriterien für eine Knochenkrise erfüllt sind, durch die Teilnehmenden selbst oder durch das Prüfpersonal erfolgte. Informationen, inwiefern bspw. eine „Ruhigstellung“ definiert ist, konnten nicht identifiziert werden. Welche Vorgaben zum Einsatz von Analgetika gemacht wurden, bleibt ebenfalls unklar. Zudem fehlen Informationen darüber, ob und wie die zusätzlichen Parameter (Knochenhautabhebung, Leukozytenzahl, Fieber, Schwäche) bei akuten Knochenschmerzen erhoben und ausgewertet wurden sowie ob diesbezüglich präspezifizierte Grenzwerte vorlagen.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt „Knochenkrisen“ setzt sich aus mehreren Kriterien zusammen. Knochenschmerzen, die Teil des Endpunkts sind und als patientenrelevant eingeschätzt werden, werden im Rahmen der Studie bereits erhoben.

Durch die Unklarheiten in Bezug auf die Operationalisierung und Erhebung der anderen Kriterien (erhöhte Leukozytenzahl, Fieber, Knochenhautabhebung, Schwäche) ist die Patientenrelevanz dieser Kriterien unklar. Auch die Validität des Endpunkts kann nicht abschließend beurteilt werden. Der Endpunkt „Knochenkrisen“ wird folglich in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

PedsQL Fatigue

Operationalisierung

Beschreibung

Zusätzlich zum „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL) wurde in der Studie ELIKIDS die „PedsQL Multidimensional Fatigue Scale“ (PedsQL Fatigue), Version 3.0, eingesetzt; ein Zusatzmodul zur Messung der Fatigue und Fatigue-assoziiierter Belastungen bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten.

Die PedsQL Fatigue besteht aus 18 Items, verteilt auf die folgenden 3 Domänen mit je 6 Items:

- Generelle Fatigue
- Schlaf-/Ruheprobleme
- Kognitive Fatigue

Die Kinder- und Elternberichte wurden für die Altersgruppen 5–7 Jahre, 8–12 Jahre sowie 13–18 Jahre durchgeführt. Für Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren existiert lediglich eine Version für den Elternbericht. In den Studienunterlagen liegen jedoch diskrepante Informationen in Bezug darauf vor, ob diese Version in der Studie angewandt wurde. Wenn eine erziehungsberechtigte Person den Fragebogen im Fremdbereich ausfüllte, sollten nach Möglichkeit alle weiteren Erhebungen im Verlauf der Studie konsequent von derselben Person durchgeführt werden. Basierend auf dem Alter der Patientin oder des Patienten zu Baseline wurde dieselbe altersspezifische Version während der gesamten Dauer der Studie verwendet.

Die Antwortmöglichkeiten basieren auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („Nie ein Problem“) bis 4 („Fast immer ein Problem“), außer bei der Selbstausskunft für Kleinkinder (5–7 Jahre) mit einer 3-Punkte-Skala mit den Antwortmöglichkeiten 0 („Überhaupt kein Problem“); 2 („Manchmal ein Problem“) und 4 („Sehr oft ein Problem“). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 0 bis 100 invertiert. Skalenwerte werden nur berechnet, sofern mindestens 50 % der zugehörigen Items beantwortet wurden. Höhere Werte deuten auf eine geringere Belastung durch Fatigue hin. Die Bezugsperiode der Items beträgt in den vorliegenden Versionen einen Monat.

Die Auswertung erfolgte anhand des ungewichteten Durchschnitts aller beantworteten Items für jede Domäne (domänenspezifischer Score) sowie über alle Domänen hinweg (Gesamtscore).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung der betroffenen Person zu ihrer wahrgenommenen Symptomatik im Vergleich zu einer Fremdeinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt. Die patientenberichteten Versionen wurden bei allen Teilnehmenden zwischen 5 und < 18 Jahren durchgeführt, womit die zulassungskonforme Altersspanne von 6 bis < 18 Jahren vollständig abgedeckt ist. Die ausschließliche Darstellung der Selbstberichte führt dazu, dass für die Kinder in der Studie ELIKIDS, die jünger als 5 Jahre waren, keine Ergebnisse für die PedsQL Fatigue dargestellt werden. Tabelle 9 kann entnommen werden, dass 3 Kinder unter 6 Jahren eingeschlossen wurden. Es ist jedoch unklar, wie viele Kinder davon jünger waren als 5 Jahre. Zudem

ist aufgrund widersprüchlicher Informationen zur Anwendung der elternberichteten Version bei Kindern < 5 Jahren unklar, ob eine zusätzliche Berücksichtigung der Elternberichte die Kinder, die jünger waren als 5 Jahre, tatsächlich abdecken würde. Daher werden die elternberichteten Versionen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Es werden die Ergebnisse für den selbstberichteten Gesamtscore dargestellt.

Der pU ordnet die PedsQL Fatigue der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ zu. Dem wird nicht gefolgt und stattdessen eine Zuordnung zur „Morbidität“ vorgenommen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „PedsQL Fatigue“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patienten-relevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität der PedsQL Fatigue wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird in den vorliegenden Altersgruppen und im vorliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

PedsQL Pediatric Pain

Operationalisierung

Beschreibung

Der „PedsQL Pediatric Pain Questionnaire“ (PedsQL Pediatric Pain), Version 3.0, besteht aus 3 Items:

- Ausmaß des aktuellen Schmerzes (Akut)
- Stärkster Schmerz in den letzten 7 Tagen
- Lokalisation des Schmerzes

Für die ersten beiden Items wird eine 100 mm (10 cm) visuelle Analogskala (VAS) verwendet:

- 0 = nicht schmerzhaft / kein Unbehagen/ keine Schmerzen
- 100 = sehr schmerzhaft / sehr unangenehm / starke Schmerzen

Die Kinder- und Elternberichte des PedsQL Pediatric Pain werden in derselben Version für alle Kinder von 5 bis 18 Jahren durchgeführt. Für Kinder, die jünger sind als 5 Jahre, liegt keine Version vor. Die Erhebung erfolgte analog zu dem Vorgehen, das bereits für den Endpunkt „PedsQL Fatigue“ erläutert wurde.

Es erfolgt keine Berechnung eines Gesamtscores, die Auswertung erfolgt pro Item. Höhere Werte reflektieren dabei eine größere Schmerzintensität. Eine Auswertung des Items „Schmerzlokalisierung“ war nicht vorgesehen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Es ist von einer teilweisen Überlappung mit dem Endpunkt „Knochenschmerzen“ auszugehen. Analog zur PedsQL Fatigue wird der Elternbericht nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Es werden die Ergebnisse für den selbstberichteten Gesamtscore dargestellt.

Der pU ordnet den PedsQL Pediatric Pain der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ zu. Dem wird nicht gefolgt und stattdessen eine Zuordnung zur „Morbidität“ vorgenommen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „PedsQL Pediatric Pain“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patienten-relevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Basierend auf der Augenscheinvalidität wird das Instrument als geeignet angesehen, um die Schmerzintensität zu erfassen.

2.3.3 Lebensqualität

PedsQL

Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mittels folgender Module des PedsQL gemessen:

- Generic Core Scales (Version 4.0): Fragen zu körperlicher, emotionaler, sozialer und schulischer Funktion (Selbst- und Elternbericht).
- Family Impact Module (Version 2.0): Misst Auswirkungen chronischer Erkrankungen auf die Eltern und die Familienfunktion (Elternbericht).

Informationen zur Erhebung sind der Beschreibung des Endpunkts „PedsQL Fatigue“ zu entnehmen.

Generic Core Scales

Die Kinder- und Elternberichtsversionen für junge Kinder (5–7 Jahre), Kinder (8–12 Jahre) und Jugendliche (13–18 Jahre) bestehen aus 23 Items mit 4 Dimensionen:

- Körperliche Funktionsfähigkeit (8 Items)
- Emotionale Funktionsfähigkeit (5 Items)
- Soziale Funktionsfähigkeit (5 Items)
- Schulische Funktionsfähigkeit (5 Items)

Der Elternbericht für Kleinkinder (2–4 Jahre) besteht aus 21 Items, da die Dimension „Schulische Funktionsfähigkeit“ in dieser Version aus nur 3 Items besteht, die nur beantwortet werden sollten, falls das Kind zur Schule oder in eine Kindertagesstätte geht. Analog zur PedsQL Fatigue ist aus den Studienunterlagen nicht eindeutig ersichtlich, ob die elternberichtete Version für Kinder unter 5 Jahren in der Studie angewandt wurde.

Die Beantwortung der Items erfolgte auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („Nie ein Problem“) bis 4 („Fast immer ein Problem“), außer für den Selbstbericht bei jungen Kindern (5–7 Jahre), für den eine 3-Punkte-Likert-Skala verwendet wird (0 = „Überhaupt nicht“; 2 = „Manchmal“; 4 = „Sehr“). Die Bezugsperiode der Items beträgt in den vorliegenden Versionen einen Monat.

Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 invertiert. Skalenwerte werden nur berechnet, sofern mindestens 50 % der zugehörigen Items beantwortet wurden. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin.

Die Auswertung erfolgt anhand des Durchschnitts aller beantworteten Items pro Dimension sowie in Form eines Gesamtscores über alle Dimensionen hinweg. Zudem gibt es einen psychosozialen Gesundheitsscore (Summe der Scores / Anzahl der beantworteten Items in den Skalen für emotionale, soziale und schulische Funktionsfähigkeit) und einen physischen Gesundheitsscore (Summenscore der körperlichen Funktionsfähigkeit).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Anhand des Zusatzmoduls „PedsQL Family Impact Module“ erfolgte eine Erhebung der Auswirkungen der chronischen Erkrankung des Kindes auf die Familie. Die Erhebung der Auswirkungen auf Eltern bzw. Erziehungsberechtigte gilt im Sinne der AM-NutzenV als nicht bewertungsrelevant in der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, weshalb das Zusatzmodul „PedsQL Family Impact Module“ nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird.

Analog zur PedsQL Fatigue wird zudem der Elternbericht nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Es werden die Ergebnisse für den selbstberichteten Gesamtscore dargestellt.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des PedsQL wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet. Zusammenfassend wird der PedsQL als geeignet zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den vorliegenden Altersgruppen und im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind definiert als jegliche ungünstigen und ungewollten medizinischen Zwischenfälle/Ereignisse bei einer Person, die ein Prüfpräparat erhält, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienbehandlung besteht.

Alle UE werden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme kontinuierlich erhoben. Bei jedem Studienbesuch werden die Patientinnen und Patienten auf neue UE und hinsichtlich des Status bestehender UE untersucht. Darüber hinaus kontaktiert das Studienpersonal die Teilnehmenden alle 4 Wochen ($\pm$ 3 Tage) telefonisch, um sich nach dem Auftreten von UE zu erkundigen. Wenn die Behandlung vorzeitig abgebrochen wird, wird die Beobachtung der/des Teilnehmenden bis zum Ende der Studienteilnahme fortgesetzt.

Als Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) sind alle UE definiert, die während der Treatment-Emergent (TE)-Periode auftraten oder sich verschlimmerten. Dazu zählten auch bereits bestehende Ereignisse, die sich mit der Einnahme der Studienmedikation in Intensität oder Häufigkeit verstärkten oder schwerwiegend wurden. Protokollgemäß erlaubte vorübergehende Behandlungsunterbrechungen wurden dabei ignoriert. Für die TE-Periode liegen in den Studienunterlagen diskrepante Informationen vor:

- Im SAP wird die TE-Periode wie folgt definiert: Zeitraum von der ersten bis zur letzten Studiendosis + 5 Tage für jede Behandlung.
- Abweichend zum SAP lautet die Definition der TE-Periode im Studienprotokoll wie folgt: Zeitraum von der ersten bis zur letzten Studiendosis + 2 Wochen.

Im Studienprotokoll ist zudem angegeben, dass für Teilnehmende, die vorzeitig aus der Studie ausstiegen sind, vorzeitig ausgeschlossen wurden oder nach Woche 104 (Ende der Langzeitbehandlungsphase) keine weitere Studienbehandlung erhalten haben, ein telefonisches Safety-Follow-up 2 Wochen ($\pm$ 2 Tage) nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparats durchgeführt werden sollte.

Alle bestehenden UE sollten nachverfolgt werden bis eines der folgenden Ereignisse eintrat:

- Vollständige klinische Genesung und Normalisierung der Laborergebnisse,
- Stabilisierung des Krankheitsverlaufs oder
- Tod der Studienperson.

Das bedeutet, dass Sicherheitsbeobachtungen bei Bedarf auch über die letzte im Studienprotokoll geplante Visite hinaus fortgesetzt wurden.

Die UE wurden gemäß „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 26.0, nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert. Der Schweregrad der UE wurde laut Modul 4 anhand der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) eingestuft. Den Studienunterlagen selbst konnte keine eindeutige Information bezüglich der Schweregradeinteilung

entnommen werden. Der Studienbericht weist eine Klassifizierung in die Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“ auf, jedoch ist eine Präspezifikation oder Erläuterung dieser Kategorisierung weder im SAP noch im Studienprotokoll erkennbar. Wenn der Schweregrad für das Auftreten eines UE während der TE-Periode fehlte, wurde der maximale Schweregrad der übrigen Auftreten berücksichtigt. Wenn der Schweregrad für alle Auftreten fehlt, wurde der Schweregrad als fehlend belassen und eine Kategorie „fehlend“ berücksichtigt.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) werden UE definiert, die bei jeglicher Dosis

- zum Tode führten,
- direkt lebensgefährdend waren,
- eine Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung erforderten (keine elektiven Aufnahmen),
- zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung oder Beeinträchtigung führten,
- eine kongenitale Anomalie / angeborene Fehlbildung darstellten,
- oder als medizinisch bedeutsam eingestuft wurden.

≙ Medizinische Ereignisse, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder zu Tod oder Krankenhausaufenthalt führen, aber die/den Teilnehmenden gefährden oder medizinische oder chirurgische Intervention erfordern könnten, um eines der anderen oben in der Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern.

Beispiele solcher Ereignisse umfassen eine intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause für allergischen Bronchospasmus, Blutbildveränderungen, Krampfanfälle, Entwicklung von Arzneimittelabhängigkeit/-missbrauch sowie Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$ + Gesamtbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ oder asymptomatischer ALT-Anstieg $> 10 \times \text{ULN}$.

Es werden zudem folgende UE von besonderem Interesse definiert:

- Symptomatische Überdosierung (schwerwiegend oder nicht schwerwiegend) mit dem Prüfmedikament.
 - Eine Überdosis (versehentlich oder absichtlich) des Prüfmedikaments ist ein vom Prüfpersonal vermutetes oder von der teilnehmenden Person spontan gemeldetes Ereignis (nicht auf Grundlage einer systematischen Tablettenzählung) und definiert als mindestens das Doppelte der vorgesehenen Dosis innerhalb des vorgesehenen therapeutischen Intervalls.
 - Im Falle einer Infusion: Erhöhung der zu verabreichenden Dosis um mindestens 30 % innerhalb der vorgegebenen Verabreichungsdauer, oder wenn die Dosis in weniger als der Hälfte der empfohlenen Verabreichungsdauer verabreicht wird.
- Synkope aus jeglicher Ursache.
- Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen (festgestellt durch elektrophysiologische Überwachung wie EKG).
- Periphere Neuropathie.
- Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR), die entweder während der Infusion oder während des Beobachtungszeitraums nach der Infusion auftreten und die mit Imiglucerase zusammenhängen oder möglicherweise damit zusammenhängen. Nach Ermessen des Prüfpersonals können auch UE, die nach Abschluss der Imiglucerase-Infusion auftreten und als zusammenhängend bewertet werden, als IAR betrachtet werden.

Labor-, Vitalzeichen- oder EKG-Anomalien sind nur dann als UE zu erfassen, wenn sie symptomatisch sind, eine korrigierende Behandlung oder eine Konsultation erforderlich machen, zum Absetzen des Prüfpräparats oder zur Änderung der Dosierung führen, ein Kriterium zur Einstufung als SUE erfüllen oder als UE von besonderem Interesse definiert sind.

Bewertung

Die Operationalisierung der UE ist weitestgehend nachvollziehbar.

Die Schweregradeinteilung der UE ist nicht eindeutig dokumentiert. Gemäß Modul 4 erfolgte die Einstufung anhand CTCAE. Allerdings konnten in den Studienunterlagen keine entsprechenden Informationen zur Anwendung dieser Kriterien identifiziert werden und es ist unklar, ob die CTCAE-Anwendung post hoc erfolgte.

In Bezug auf die TE-Periode zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte liegt eine Diskrepanz in der Definition zwischen SAP und Studienprotokoll vor. Eine Begründung für diese Diskrepanz kann den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Es bleibt unklar, ob der Nachbeobachtungszeitraum der TE-Periode 5 Tage oder 2 Wochen umfasste – oder ob ggf. zwar ein 2-wöchiger Zeitraum vorgesehen war, jedoch nur die ersten 5 Tage für die Analyse berücksichtigt wurden.

Das UE von besonderem Interesse „Infusionsassoziierte Reaktionen“ ist bei der primären Eliglustat-Monotherapie aufgrund der oralen Einnahme von Eliglustat nicht relevant und wird folglich nicht dargestellt.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Operationalisierung sieht in Teilen vor, dass Labor-, Vitalzeichen- oder EKG-Anomalien als UE zu erfassen sind, wenn diese symptomatisch sind. Jedoch können auch andere Kriterien zu einer Erfassung dieser Parameter als UE führen. Damit kann die Patientenrelevanz von Laborparametern nicht abschließend beurteilt werden und wird weiterhin als unklar eingestuft, auch weil die Definition bzw. Klassifizierung der Schweregrade der UE nicht eindeutig ist.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird weitestgehend als valide erachtet. Einschränkungen ergeben sich hinsichtlich der Schweregradeinteilung. Es ist unklar, inwiefern möglicherweise zunächst eigene Kriterien zur Schweregradeinteilung angewandt wurden und ob die Gradierung anhand CTCAE post hoc erfolgte. Die Validität der Einteilung ist somit ebenfalls unklar.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ELIKIDS

Studienvisite Endpunkt	Screening/ Baseline	Hauptbehandlungsphase						Langzeitbehandlungsphase			
	T-60 bis T-1	Dosis 1 W0 T1	W2 ± 2T	W13 ± 14T	W26 ± 14T	W39 ± 14T	W52 ± 14T	W65 ± 14T	W78 ± 14T	W91 ± 14T	W104 ± 14T oder Abbruch ¹)
Todesfälle ²⁾	kontinuierlich										
Körperliche Entwicklung											
• Körpergröße	x	x ³⁾		x	x	x	x	x	x	x	x
• Körpergewicht	x	x ³⁾		x	x	x	x	x	x	x	x
GD-spezifische Analysen											
• Knochenschmerzen	x			x	x	x	x	x	x	x	x
PedsQL Fatigue		x ³⁾			x		x		x		x
PedsQL Pediatric Pain		x ³⁾			x		x		x		x
PedsQL		x ³⁾			x		x		x		x
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich										

¹⁾ Ein telefonisches Sicherheits-Follow-up sollte 2 Wochen (± 2 Tage) nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparats bei Teilnehmenden durchgeführt werden, die vorzeitig aus der Studie aussteigen, vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen werden oder nach Woche 104 (Ende der Langzeitbehandlungsphase) keine weitere Studienbehandlung erhalten. Es liegen jedoch diskrepante Informationen zum genauen Nachbeobachtungszeitraum der Sicherheits-erhebung vor (siehe Kapitel 2.3.4).

²⁾ Im Rahmen der Sicherheitsüberwachung erhoben.

³⁾ Die Messung fand vor Erhalt der ersten Studiendosis statt.

Abkürzungen: GD: Morbus Gaucher; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; T: Tag; W: Woche.

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden basieren auf dem SAP der Studie ELIKIDS, der auf den 16.12.2022 datiert ist.

Analysepopulationen

- Sicherheitspopulation: Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Teilnehmende werden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.
- Full Analysis Set (FAS): Entspricht der Sicherheitspopulation.

Datenschnitte

Für die Studie ELIKIDS war die „primäre Analyse“ geplant, wenn alle Teilnehmenden die 52-wöchige Hauptbehandlungsphase (HBP) durchlaufen haben. Zum vorliegenden Datenschnitt vom 21.06.2023 haben alle Teilnehmenden die HBP abgeschlossen, während sich noch 9 Patientinnen und Patienten in der Langzeitbehandlungsphase (LBP) befanden. Es wird angenommen, dass es sich um den Datenschnitt für die präspezifizierte primäre Analyse handelt, jedoch liegen diesbezüglich keine eindeutigen Informationen vor. Des Weiteren waren Zwischenanalysen zu früheren Zeitpunkten vorgesehen, diese sind für die Nutzenbewertung jedoch nicht von Relevanz.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Auswertungen in der Studie ELIKIDS erfolgten gemäß Präspezifizierung ausschließlich deskriptiv, es wurden keine Hypothesentests durchgeführt.

Die deskriptive Hauptwirksamkeitsanalyse war für Woche 52 präspezifiziert. Auswertungen waren ebenfalls für die anderen Erhebungszeitpunkte bis Woche 104 vorgesehen.

Als Baseline für die Wirksamkeitsanalysen ist der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienbehandlung definiert.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Sofern gemäß pU relevant, wird die Anzahl der Teilnehmenden mit fehlenden Werten angegeben.

Wirksamkeitsendpunkte

Für die Analysen in Woche 52 wurden die letzten verfügbaren Werte der Wirksamkeitsendpunkte während der Eliglustat-Monotherapie verwendet, wenn bei den Patientinnen und Patienten in Woche 52 Ergebnisse fehlten, sie die Studie vor Woche 52 abgebrochen oder zur Rettungstherapie gewechselt haben. Für die Wirksamkeitsanalysen zu allen anderen Erhebungszeitpunkten wurden nur die Patientinnen und Patienten in die Analysen einbezogen, die bei den entsprechenden Visiten keine fehlenden Werte aufwiesen.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Für die Wirksamkeitsendpunkte wird primär der Auswertungszeitpunkt zu Woche 52 berücksichtigt. Zum vorliegenden Datenschnitt haben noch nicht alle Teilnehmenden, die von der HBP in die LBP übergegangen sind, die LBP abgeschlossen. Aufgrund der noch nicht vollständig erreichten Datenreife wird der Auswertungszeitpunkt zu Woche 104 ergänzend dargestellt.

Das Vorgehen, bei fehlenden Werten in Woche 52 den letzten verfügbaren Wert während der Eliglustat-Monotherapie für diesen Teilnehmenden zu verwenden, könnte zu einer verzerrten Darstellung des Krankheitsverlaufs führen. Das Vorgehen könnte eine Stabilität oder Verbesserung suggerieren, obwohl Patientinnen und Patienten aufgrund von Verschlechterung vorzeitig ausgeschieden sind. Es ist unklar, ob Kriterien für die Auswahl des letzten verfügbaren Wertes definiert

wurden (z. B. ein maximal zulässiger zeitlicher Abstand zu Woche 52). Die Zusammenfassung der Daten zu Woche 52 unter Verwendung der letzten verfügbaren Werte könnte auch deshalb problematisch sein, da Teilnehmende mit potentiell sehr unterschiedlichen Behandlungsdauern in dieselbe Analyse einfließen. Diese Aspekte kämen vor allem bei einer großen Anzahl an Studienabbrüchen oder Wechseln auf die Rettungstherapie zu tragen.

Es liegen keine Auswertungen vor, welche die gesamte zulassungskonforme Teilpopulation (GD1 und ≥ 6 bis < 18 Jahre) der Studie ELIKIDS abbildet, jedoch wird der diesbezügliche Anteil der zulassungsfremden Teilpopulation auf ≤ 16 % eingeschätzt. Zur Nutzenbewertung werden demnach die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation herangezogen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei der Studie ELIKIDS handelt es sich um eine einarmige Studie, weshalb von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen wird.

2.6 Indirekter Vergleich

In den Studienunterlagen der Studie ELIKIDS wird ein indirekter Vergleich der einarmigen Studiendaten mit historischen Kontrollen des ICGG Gaucher Registry präspezifiziert, um die Wirksamkeit von Eliglustat gegenüber einer ERT mit Imiglucerase zu untersuchen. Der pU selbst zieht den indirekten Vergleich im Dossier nicht heran.

Das ICGG Gaucher Registry ist ein seit 1991 bestehendes, fortlaufendes, multizentrisches, internationales, longitudinales Beobachtungsprogramm für Patientinnen und Patienten mit Morbus Gaucher. Es werden Baseline- und Follow-up-Daten gesammelt, die durch routinemäßige klinische und laboratorische Untersuchungen gewonnen werden. Alle Dateneingaben erfolgen auf freiwilliger Basis. Die Häufigkeit und Art der Folgeuntersuchungen werden nicht durch vorgegebene Nachbeobachtungszeiträume festgelegt, sondern von den betreuenden Ärztinnen und Ärzten individuell bestimmt.

Die für den indirekten Vergleich ausgewählten Endpunkte (Hämoglobinwert, Thrombozytenzahl, Milzvolumen und Lebertvolumen) werden aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Das Milzvolumen wird zwar aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt, jedoch nicht in die Bewertung einbezogen. Folglich werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs als nicht relevant für die vorliegende Bewertung angesehen. Zudem erfolgte die statistische Auswertung der Propensity-Score-gematchten Stichproben rein deskriptiv, d. h. es wurden keine statistischen Tests für den Vergleich der Ergebnisse der ELIKIDS-Studienpopulation (Eliglustat) mit den historischen Kontrollen (Imiglucerase) durchgeführt.

Bei dem indirekten Vergleich handelt es sich nicht um eine eigenständige Studie und es werden keine eigenen Studienunterlagen vorgelegt. Eine Beschreibung des Vorgehens erfolgt innerhalb der Studienunterlagen der Studie ELIKIDS. Es bleibt unklar, ob weitere Unterlagen mit zusätzlichen Informationen existieren, wie bspw. zur Identifikation und Auswahl der Confounder. Das Fehlen von Angaben dazu, ob eine systematische Recherche oder Expertenbefragung zur Identifikation von Confoundern durchgeführt wurde, limitiert die potentielle Validität und Generalisierbarkeit des Propensity-Score-Modells. Insgesamt werden die verfügbaren Informationen als unzureichend erachtet, um die Validität des indirekten Vergleichs abschließend zu bewerten.

Der indirekte Vergleich wird aufgrund dieser Limitationen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Im European Public Assessment Report (EPAR) erfolgt eine supportive Darstellung der deskriptiven Ergebnisse zu den oben genannten, nicht direkt patientenrelevanten Endpunkten [3].

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In die Studie ELIKIDS wurden 51 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und behandelt. Davon schlossen 48 (94,1 %) die Behandlung unter der primären Eliglustat-Monotherapie ab und gingen in die LBP über. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich noch 9 Teilnehmende in der LBP, darunter 7 Patientinnen und Patienten, die weiterhin die Eliglustat-Monotherapie erhielten. 38 Patientinnen und Patienten hatten die LBP bereits abgeschlossen, 36 davon unter der primären Behandlung. Der Anteil der Studienabbrüche war in beiden Behandlungsphasen gering. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 105,9 Wochen. Angaben zur Beobachtungsdauer fehlen.

Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie ELIKIDS (Datenschnitt: 21.06.2023)

Studie ELIKIDS Allgemeine Angaben	Eliglustat N = 51
Sicherheitspopulation, n (%) ¹⁾	51 (100)
FAS, n (%) ¹⁾	51 (100)
HBP abgeschlossen, n (%)	48 (94,1)
unter primärer Behandlung mit Eliglustat-Monotherapie	46 (90,2)
unter Rettungstherapie Schritt 1	2 (3,9)
unter Rettungstherapie Schritt 2	0
HBP vorzeitig dauerhaft abgebrochen, n (%)	3 (5,9) ²⁾
unter primärer Behandlung mit Eliglustat-Monotherapie	2 (3,9)
unter Rettungstherapie Schritt 1	1 (2,0)
unter Rettungstherapie Schritt 2	0
Dauerhafter Abbruch der Eliglustat-Monotherapie in der HBP, n (%)	5 (9,8) ³⁾
Aufgrund von:	
UE	4 (7,8)
Andere	1 (2,0)
Dauerhafter Abbruch der Imiglucerase-Rettungstherapie in der HBP, n (%)	1 (2,0)
Aufgrund von:	
Mangelnde Wirksamkeit	1 (2,0)
LBP abgeschlossen, n (%)	38 (79,2)
unter primärer Behandlung mit Eliglustat-Monotherapie	36 (75,0)
unter Rettungstherapie Schritt 1	2 (4,2)
unter Rettungstherapie Schritt 2	0
LBP vorzeitig dauerhaft abgebrochen, n (%)	1 (2,1) ⁴⁾
unter primärer Behandlung mit Eliglustat-Monotherapie	0
unter Rettungstherapie Schritt 1	1 (2,1)
unter Rettungstherapie Schritt 2	0
LBP laufend, n (%)	9 (18,8)
unter primärer Behandlung mit Eliglustat-Monotherapie	7 (14,6)
unter Rettungstherapie Schritt 1	2 (4,2)
unter Rettungstherapie Schritt 2	0
Dauerhafter Abbruch der Eliglustat-Monotherapie in der LBP, n (%)	3 (6,3) ⁵⁾
Aufgrund von:	
UE	3 (6,3)
Andere	0

Studie ELIKIDS Allgemeine Angaben	Eliglustat N = 51
Dauerhafter Abbruch der Imiglucerase-Rettungstherapie in der LBP, n (%)	1 (2,0)
Aufgrund von: Mangelnde Wirksamkeit	1 (2,0)
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max) ⁶⁾	105,9 (39; 209)
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)	k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Zum Zeitpunkt des letzten Kontakts waren alle drei Personen am Leben.

³⁾ Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Einnahme von Eliglustat in der HBP dauerhaft abgebrochen haben, setzt sich zusammen aus den 2 Personen, die sich während der HBP für Rettungstherapie Schritt 1 qualifiziert haben sowie aus den 3 Personen, welche die HBP vorzeitig dauerhaft abgebrochen haben.

⁴⁾ Zum Zeitpunkt des letzten Kontakts am Leben.

⁵⁾ Die angegebene Anzahl der dauerhaften Eliglustat-Abbrüche in der LBP kann nicht nachvollzogen werden. 2 Teilnehmende schlossen die LBP unter Rettungstherapie Schritt 1 ab, eine Person brach die Studienteilnahme während der LBP dauerhaft vorzeitig ab und 2 Teilnehmende, die sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in der LBP befanden, wechselten auf Rettungstherapie Schritt 1. Damit müssten 5 Personen die Eliglustat-Monotherapie in der LBP dauerhaft abgebrochen haben.

⁶⁾ Für die Berechnung der Behandlungsdauer entspricht das „Datum der letzten Studiendosis“ dem im CRF dokumentierten „Datum der letzten Verabreichung“. Wenn dieses Datum fehlte, sollte die Expositionszeit als fehlend belassen werden.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; FAS: Full Analysis Set; HBP: Hauptbehandlungsphase; k. A.: keine Angabe; LBP: Langzeitbehandlungsphase; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Charakterisierung der Studienpopulation einschließlich krankheitsspezifischer Merkmale sind Tabelle 9 zu entnehmen. In die Studie konnten Teilnehmende im Alter von 2 bis 18 Jahren eingeschlossen werden, wobei das mediane Alter 12 Jahre betrug und 48 Personen (94 %) im Alter von 6 bis 18 Jahren waren. Das mediane Alter bei Diagnose betrug knapp 5 Jahre und Teilnehmende befanden sich im Median für ca. 7 Jahre unter ERT vor Studieneinschluss. Die Verteilung von Jungen und Mädchen war ausgewogen. Das Minimalgewicht der eingeschlossenen Personen lag bei ca. 15 kg. Etwa 90 % der Patientinnen und Patienten wurden GD1 zugeordnet und 10 % GD3. Bei den meisten Teilnehmenden wurde der schnelle Metabolisierungstyp festgestellt (EM; 96 %), bei jeweils einer Person der intermediäre (IM) oder langsame Metabolisierungstyp (PM; je 2 %).

Gemäß der post hoc definierten Schweregradeinteilungen wiesen zu Baseline alle Teilnehmenden Leber- und Milzvolumina im Bereich einer nicht vorliegenden oder milden Hepatomegalie bzw. Splenomegalie auf, mit Ausnahme von 4 Personen (8 %) mit einer moderaten Hepatomegalie und 8 Personen (16%) mit einer moderaten Splenomegalie. Zudem hatten alle 51 Patientinnen und Patienten Hämoglobinwerte innerhalb der Normgrenzen und 47 Teilnehmende Thrombozytenzahlen innerhalb der Normgrenzen; 4 Teilnehmende (8 %) wiesen hingegen eine leichte Thrombozytopenie auf. Des Weiteren zeigte sich bei 4 von 44 Teilnehmenden (9 %), bei denen zu Studienbeginn eine DXA-Untersuchung zur Erfassung der Knochendichte (BMD) durchgeführt wurde, Gesamtkörper-z-Scores im Normalbereich; alle anderen Teilnehmenden (91 %) hatten Werte, die laut post hoc erfolgter Schweregradeinteilung auf eine Osteopenie oder Osteoporose hinwiesen. 2 Teilnehmende (4 %) hatten zudem einen BMB-Score im Bereich einer leichten Knochenmarkinfiltration; alle anderen Teilnehmenden hatten BMB-Scores, die auf eine mittelschwere bis schwere Knochenmarkinfiltration hinwiesen. Im Studienbericht wurden die Chitotriosidase-Aktivität und die Lyso-GL-1-Spiegel der Studienteilnehmenden als erhöht eingestuft, was auf eine aktive Erkrankung hinweise. Den Studienunterlagen konnten keine präspezifizierten Grenzwerte für diese Einordnung entnommen werden.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie ELIKIDS

Studie ELIKIDS Charakterisierung der Studienpopulation	Eliglustat N = 51
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	12,2 (3,4) 12,0 (3; 17)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> 2 bis < 6 ¹⁾ 6 bis < 12 12 bis < 18	3 (5,9) 15 (29,4) 33 (64,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i> weiblich männlich	26 (51,0) 25 (49,0)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch (weiß) davon nahöstlich davon nordafrikanisch asiatisch nicht berichtet	45 (88,2) 2 (3,9) 3 (5,9) 3 (5,9) 3 (5,9)
<i>Körpergewicht (kg)²⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	47,70 (15,63) 49,10 (15,2; 88,1)
<i>Körpergröße (cm)</i> MW (SD) Median (min; max)	151,90 (17,92) 157,00 (99,0; 183,0)
<i>Morbus-Gaucher-Typ, n (%)</i> GD1 GD3 ¹⁾	46 (90,2) 5 (9,8)
<i>CYP2D6-Metabolisierungsstatus, n (%)</i> EM IM PM	49 (96,1) 1 (2,0) 1 (2,0)
<i>Alter bei Diagnose (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	4,94 (3,28) 3,8 (0,15; 13,5)
<i>Zeit unter ERT vor Studieneinschluss (Jahre)³⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	7,2 (3,75) 6,98 (2,00; 14,9)
<i>Normalisierte Chitotriosidase-1 (nmol/ml/hr)⁴⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	2.024,1 (2.978) 976,5 (4,65; 16.560)
<i>Glucosylceramid (GL-1) (ug/ml)</i> MW (SD) Median (min; max)	4,94 (1,77) 4,68 (2,64; 10,5)
<i>Glucosylsphingosin (Lyso-GL-1) (ng/ml)</i> MW (SD) Median (min; max)	37,7 (50,7) 19,4 (2,5; 204)

Studie ELIKIDS Charakterisierung der Studienpopulation	Eliglustat N = 51
<i>Milzvolumen (MN)⁵⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	3,36 (1,54) 3,04 (1,22; 7,95)
<i>Lebervolumen (MN)⁶⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	0,98 (0,19) 0,95 (0,66; 1,50)
<i>Thrombozytenanzahl (10⁹/l)⁷⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	213,7 (51,3) 202 (123; 338)
<i>Hämoglobinspiegel (g/dl)⁸⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	13,6 (1,05) 13,7 (11,4; 15,4)
<i>Gesamtkörper-BMD (z-Score)⁹⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	-2,67 (1,79) -2,78 (-9,83; 1,57)
<i>Gesamt-BMB-Score¹⁰⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	9,25 (2,23) 9 (3; 16)
<i>Knochenschmerzen in der Vorgeschichte, n (%)</i> keine sehr leicht leicht mittelstark stark sehr Stark	49 (96,1) 2 (3,9) 0 0 0 0
<i>Knochenkrisen¹¹⁾ in der Vorgeschichte</i> ja nein	0 51 (100)
<i>Vorgeschichte einer Lungenbeteiligung</i> ja nein	2 (3,9) 49 (96,1)
<i>Vorthherapie zu Studienbeginn¹²⁾, n (%)</i> ja nein	51 (100) 0

¹⁾ Abweichung vom Anwendungsgebiet laut Fachinformation.

²⁾ Einschlusskriterium war ein Mindestgewicht von 10 kg.

³⁾ Patientinnen und Patienten sollten vor Studieneinschluss mind. für eine Dauer von 24 Monaten eine ERT in einer monatlichen Gesamtdosis gleichwertig zu 30 bis 130 E/kg Körpergewicht Imiglucerase erhalten haben und sich während des Screenings noch in Behandlung befinden.

⁴⁾ Die Werte wurden für Teilnehmende mit heterozygoten Chito-Genotypen verdoppelt. Teilnehmende, die in der Chitotriosidase-Genotypisierungskategorie als homozygote Mutation eingestuft sind, weisen erwartungsgemäß keine Chitotriosidase-Aktivität auf. Daher werden ihre BQL-Werte für diese Analyse als fehlend betrachtet.

⁵⁾ Milz-MN = Volumen (cm³) / 2 x Gewicht (kg). Post hoc wurde folgende Schweregradeinteilung vorgenommen: ≤ 5,0 MN = keine/milde Splenomegalie; > 5,0 bis ≤ 15,0 MN = moderate Splenomegalie; > 15,0 MN = schwere Splenomegalie.

- ⁶⁾ Leber-MN = Volumen (cm³) / 25 x Gewicht (kg). Post hoc wurde folgende Schweregradeinteilung vorgenommen: ≤ 1,25 MN = keine/milde Hepatomegalie; > 1,25 bis ≤ 2,5 MN = moderate Hepatomegalie; > 2,5 MN = schwere Hepatomegalie.
- ⁷⁾ Post hoc wurde eine Thrombozytopenie definiert als eine Thrombozytenzahl > 80.000/mm³ (entspricht 80 (10⁹/l)).
- ⁸⁾ Post hoc wurde eine Anämie definiert als Hämoglobinwerte < 10,5 g/dl für alle Kinder zwischen > 2 bis ≤ 12 Jahren, als < 12 g/dl für männliche Patienten im Alter von > 12 Jahren und als < 11 g/dl für weibliche Patientinnen im Alter von > 12 Jahren.
- ⁹⁾ Post hoc wurde folgende Schweregradeinteilung vorgenommen: > -1 SD = normal; -1 bis -2,5 SD = Osteopenie; ≤ -2,5 SD = Osteoporose.
- ¹⁰⁾ Post hoc wurde folgende Schweregradeinteilung vorgenommen: leicht = 0–4; mittelschwer = 5–8; schwer = 9–16.
- ¹¹⁾ Knochenkrisen waren definiert als akut eintretende Knochenschmerzen, die eine Ruhigstellung des betroffenen Bereichs sowie Anästhetika zur Schmerzlinderung erforderten, und möglicherweise von einer Knochenhautabhebung und/oder einer erhöhten Leukozytenzahl und/oder Fieber und/oder Schwäche für > 3 Tage begleitet waren.
- ¹²⁾ Fehlte für ein Medikament die Angabe von Start-/Enddatum bzw. des Zeitraums und konnte nicht festgestellt werden, ob das Medikament vorher oder begleitend eingenommen wurde, wurde es als vorherige, begleitende und nachfolgende Medikation gezählt.

Abkürzungen: BMB: Bone Marrow Burden; BMD: Knochendichte; BQL: Below Quantification Limit; CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; EM: schnelle Metabolisierer; ERT: Enzyersatztherapie; GD1/GD3: Morbus Gaucher Typ 1 / Typ 3; IM: intermediäre Metabolisierer; MN: Multiples of Normal; MW: Mittelwert; PM: langsame Metabolisierer; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Für jeden Teilnehmenden erfolgte in der 2. Behandlungswoche die Entnahme einer Probe für eine Pharmakokinetik (PK)-Analyse. Sobald in jeder Altersgruppe jeweils 10 EMs eingeschlossen waren, wurden die PK-Daten dieser ersten insgesamt 20 Patientinnen und Patienten im Rahmen einer präspezifizierten PK-Zwischenanalyse ausgewertet. Ziel war es zu beurteilen, ob das Dosierungsschema zu Studienbeginn geeignet war, die Zieleexposition von Eliglustat zu erreichen (siehe Tabelle 5). Daraufhin erfolgten in Abhängigkeit des Metabolisierungstyps der Studienteilnehmenden in beiden Altersgruppen Dosisanpassungen für die Gewichtsklassen 15 bis < 25 kg und 25 bis < 50 kg, die aus Tabelle 5 hervorgehen.

Die ersten 43 Teilnehmenden in Kohorte 1 erhielten Eliglustat zunächst basierend auf dem initialen, gewichtsangepassten Dosierungsschema. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass von diesen 43 Teilnehmenden insgesamt 22 zu Studienbeginn den Gewichtskategorien 15 bis < 25 kg und 25 bis < 50 kg zugeordnet werden konnten und somit zumindest für einen gewissen Zeitraum nicht Fachinformation-konform behandelt wurden. Angaben zu den entsprechenden individuellen Zeiträumen liegen nicht vor. Die letzten 8 Teilnehmenden, die nach Juli 2021 eingeschlossen wurden, erhielten von Beginn an Eliglustat nach dem studienübergreifend angepassten Dosierungsschema, welches für EMs und IMs der Fachinformation entspricht. Keine Patientinnen und Patienten hatten mehr als eine Dosisanpassung. 4 Teilnehmende erhielten Eliglustat in Form einer oralen Suspensionslösung statt oraler Hartkapseln.

Tabelle 10: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ELIKIDS

Studie ELIKIDS Exposition mit der Studienmedikation	Eliglustat N = 51
<i>Dauer der Exposition (in Wochen)</i> MW (SD) Median (min; max)	121,9 (53,4) 105,9 (39; 209)
<i>Dauer der Fachinformation-konformen Exposition (in Wochen)</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	k. A.
Anzahl der Personen ohne Fachinformation-konforme Exposition, n (%)	k. A.
<i>Initiale Gewichtskategorien für die Dosierung, n (%)</i> ≥ 50 kg 25 bis < 50 kg 15 bis < 25 kg 10 bis < 15 kg	23 (45,1) 25 (49,0) 3 (5,9) 0
<i>Initiale Dosierung von Eliglustat zu Baseline, n (%)</i> 84 mg BID 42 mg QD 42 mg BID 21 mg BID	27 (52,9) 1 (2,0) 22 (43,1) 1 (2,0)
<i>Therapiedhärenz¹⁾ zu Eliglustat, n (%)</i> < 80 % ≥ 80 bis < 90 % ≥ 90 %	0 4 (7,8) 47 (92,2)

¹⁾ Der Anteil der Therapiedhärenz zur Eliglustat-Monotherapie wurde berechnet, indem die tatsächlich eingenommene Dosis (mg) durch die geplante Dosis (mg) Eliglustat von der ersten Dosis bis zur letzten Dosis dividiert wird. Eine Adhärenz gegenüber Eliglustat von ≥ 90 % war eines der Kriterien für einen Wechsel auf die Rettungstherapie.

Abkürzungen: BID: bis in die; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; QD: quaque die; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Insgesamt trat bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten (49 %) eine wesentliche Protokollverletzung auf. Davon bezogen sich 20 % auf die Messungen und Erhebungen, jeweils ca. 10 % auf die klinische Sicherheit, das Management des Prüfpräparats und die Prozesse in Bezug auf die Einwilligungserklärung sowie ca. 4 % auf die Ein- und Ausschlusskriterien.

2 Personen wurden fälschlicherweise in Kohorte 1 aufgenommen, erfüllten aber die Einschlusskriterien nicht: eine Person zeigte diskrete retikulonoduläre Zeichen bei der Röntgen-Untersuchung des Brustkorbs zum Screening und die andere Person hatte eine höhere Dosis der ERT erhalten als erlaubt. Beide Teilnehmenden qualifizierten sich während der HBP für eine Rettungstherapie.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns liegt ein hohes Verzerrungspotential vor. Zusätzliche Einflüsse auf die Ergebnisse durch wesentliche Protokollverletzungen können nicht abschließend beurteilt werden.

Begleitmedikation

Insgesamt erhielten 44 von 51 Patientinnen und Patienten (86 %) mindestens eine Begleitmedikation im Laufe der Studie. Sowohl Analgetika als auch topische Produkte für Gelenk- und Muskelschmerzen wurden bei jeweils 23 Teilnehmenden (45 %) eingesetzt.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns liegt ein hohes Verzerrungspotential vor. Zusätzliche Einflüsse der Einnahme von Begleitmedikation auf die Ergebnisse können nicht abschließend beurteilt werden. Auswirkungen der Einnahme von Analgetika auf die Ergebnisse der Endpunkte „Knochenschmerzen“ und „PedsQL Pediatric Pain“ sind möglich.

Folgetherapien

In der Studie ELIKIDS war unter bestimmten Kriterien der Wechsel auf eine Rettungstherapie vorgesehen (siehe Tabelle 5). In einem ersten Rettungstherapie Schritt (1) konnte ein Wechsel von der primären Behandlung (Eliglustat-Monotherapie) auf eine Monotherapie mit Imiglucerase erfolgen. Im zweiten Rettungstherapie Schritt (2) konnte bei einer weiteren Verschlechterung nach 6 Monaten ein Wechsel auf eine Kombinationstherapie mit Eliglustat und Imiglucerase erfolgen. Zum Datenschnitt wurden bei 3 Personen (6 %) während der HBP und bei 5 Personen (10 %) in der LBP die Rettungstherapie 1 angewendet. Es erfolgte keine Anwendung der Rettungstherapie 2. Teilnehmende, die auf eine Rettungstherapie wechselten, verblieben in der Studie und wurden weiter beobachtet. Ein Wechsel zurück auf die primäre Behandlung war nach Anwendung eines Rettungstherapie-Schritts nicht vorgesehen. Weitere Informationen zur Rettungstherapie können Tabelle 8 entnommen werden.

Es liegen keine Angaben zur Anwendung anderweitiger Folgetherapien vor.

3.2 Mortalität

In der Studie ELIKIDS sind zum Datenschnitt vom 21.06.2023 keine Todesfälle aufgetreten.

3.3 Morbidität

Körperliche Entwicklung

Körpergröße (ergänzend dargestellt)

Die Ergebnisse der Körpergröße-z-Scores liegen ausschließlich nach Geschlecht getrennt vor. Für beide Geschlechter ist zu Baseline und zu Woche 52 ein ungewöhnlich hoher maximaler z-Score angegeben, welcher nicht nachvollzogen werden kann und auf einen Berechnungsfehler hindeuten könnte. Es ist davon auszugehen, dass derart extreme z-Scores den Mittelwert und die dazugehörige Standardabweichung verzerren, weshalb vor allem der gegen Ausreißer robustere Median betrachtet werden sollte.

Die Werte für die Körpergröße in cm zeigen weder zu Baseline noch zu Woche 52 entsprechende Auffälligkeiten. Bei weiblichen Teilnehmenden lag die Körpergröße zu Baseline im Median bei 157 cm (min; max: 99; 168) und zu Woche 52 bei 158 cm (min; max: 103; 169). Bei männlichen Teilnehmenden lag der Median zu Baseline ebenfalls bei 157 cm (min; max: 107; 183) und in Woche 52 bei 162 cm (min; max: 113; 189).

Zu allen Erhebungszeitpunkten lag der Median sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Teilnehmenden nahe dem Median von Kindern gleichen Alters und Geschlechts. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu beachten, dass die gewählte Referenzpopulation zur Berechnung der z-Scores nicht bekannt ist (siehe Kapitel 2.3.2).

Zudem konnte den Studienunterlagen keine konkrete Berechnungsmethode zur Ermittlung der Veränderung gegenüber Baseline entnommen werden. Die Ergebnisse für die Veränderung gegenüber Baseline können entsprechend nicht vollständig nachvollzogen werden. Dies gilt auch für alle nachfolgend dargestellten Endpunkte.

**Tabelle 11: Veränderung der Körpergröße-z-Scores im Vergleich zu Baseline;
Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)**

Studie ELIKIDS Körpergröße-z-Score ¹⁾ (ergänzend dargestellt)	Eliglustat N = 51	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline ²⁾
Weiblich (n = 26)		
<i>Baseline</i>		
n (%)	26 (100) ³⁾	-
MW (SD)	1,96 (8,83)	
Median (min; max)	0,23 (-1,4; 45,0)	
<i>Woche 52⁴⁾</i>		
n (%)	26 (100) ³⁾	26 (100) ³⁾
MW (SD)	1,73 (8,32)	-0,23 (0,78)
Median (min; max)	0,10 (-1,0; 42,4)	-0,02 (-2,6; 0,6)
<i>Woche 104⁵⁾</i>		
n (%)	17 (65,4) ³⁾	17 (65,4) ³⁾
MW (SD)	0,24 (0,70)	-0,19 (0,57)
Median (min; max)	0,02 (-1,1; 1,8)	-0,08 (-1,3; 0,8)
Männlich (n = 25)		
<i>Baseline</i>		
n (%)	25 (100) ³⁾	-
MW (SD)	2,19 (8,84)	
Median (min; max)	0,54 (-1,9; 44,2)	
<i>Woche 52⁴⁾</i>		
n (%)	25 (100) ³⁾	25 (100) ³⁾
MW (SD)	2,09 (7,74)	-0,11 (1,23)
Median (min; max)	0,51 (-1,7; 38,9)	-0,00 (-5,3; 1,8)
<i>Woche 104⁵⁾</i>		
n (%)	18 (72) ³⁾	18 (72) ³⁾
MW (SD)	0,52 (1,05)	-0,12 (0,80)
Median (min; max)	0,47 (-1,4; 2,3)	-0,09 (-1,8; 1,2)

¹⁾ Referenzpopulation zur Berechnung der z-Scores nicht bekannt.

²⁾ Gemäß Protokoll werden die deskriptiven Ergebnisse für die Veränderung gegenüber Baseline anhand parametrischer und non-parametrischer Methoden in Abhängigkeit der Verteilungen der beobachteten Werte berechnet. Eine konkrete Berechnungsmethode zur Ermittlung der Veränderung gegenüber Baseline konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Die Werte können nicht vollständig nachvollzogen werden.

³⁾ Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die weibliche (n = 26) und die männliche (n = 25) Teilpopulation und sind aus eigener Berechnung.

⁴⁾ Bei fehlenden Werten in Woche 52 oder Studienabbruch bzw. Wechsel zur Rettungstherapie vor Woche 52, wurden die letzten verfügbaren Werte der Eliglustat-Monotherapie für die Analyse verwendet.

⁵⁾ Es wurden nur die Patientinnen und Patienten in die Analysen einbezogen, die zu Woche 104 nicht-fehlende Werte aufwiesen. Zum vorliegenden Datenschnitt haben 38 Teilnehmende die LBP bereits abgeschlossen, 2 davon unter der Rettungstherapie Schritt 1. Damit können für insgesamt 36 Personen potentiell Ergebnisse für den Endpunkt zu Woche 104 vorliegen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; LBP: Langzeitbehandlungsphase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Körpergewicht (ergänzend dargestellt)

Die Ergebnisse für das Körpergewicht liegen ausschließlich nach Geschlecht getrennt vor.

Angaben, welche anhand einer adäquaten Referenzpopulation für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, sind gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Für das Körpergewicht liegen jedoch keine z-standardisierten Ergebnisse vor. Es werden die Ergebnisse in kg dargestellt.

**Tabelle 12: Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zu Baseline;
Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)**

Studie ELIKIDS Körpergewicht (in kg) (ergänzend dargestellt)	Eliglustat N = 51	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline ¹⁾
Weiblich (n = 26)		
<i>Baseline</i>		
n (%)	26 (100) ²⁾	
MW (SD)	46,1 (14,3)	
Median (min; max)	46,9 (15,2; 74,3)	
<i>Woche 52³⁾</i>		
n (%)	26 (100) ²⁾	26 (100) ²⁾
MW (SD)	48,5 (14,7)	2,39 (2,68)
Median (min; max)	48,5 (16,7; 84,7)	2,70 (-2,8; 10,4)
<i>Woche 104⁴⁾</i>		
n (%)	18 (69,2) ²⁾	18 (69,2) ²⁾
MW (SD)	52,4 (14,8)	4,83 (5,67)
Median (min; max)	52,2 (31,5; 95,6)	4,15 (-2,0; 21,3)
Männlich (n = 25)		
<i>Baseline</i>		
n (%)	25 (100) ²⁾	
MW (SD)	49,4 (17)	
Median (min; max)	50,5 (17,5; 88,1)	
<i>Woche 52³⁾</i>		
n (%)	25 (100) ²⁾	25 (100) ²⁾
MW (SD)	54,3 (19,3)	4,92 (4,72)
Median (min; max)	56 (21,2; 101,8)	5,50 (-2,7; 14,9)
<i>Woche 104⁴⁾</i>		
n (%)	18 (72) ²⁾	18 (72) ²⁾
MW (SD)	62,5 (19,1)	9,40 (6,46)
Median (min; max)	64 (34,4; 99,2)	9,70 (-1,5; 24,9)

¹⁾ Gemäß Protokoll werden die deskriptiven Ergebnisse für die Veränderung gegenüber Baseline anhand parametrischer und non-parametrischer Methoden in Abhängigkeit der Verteilungen der beobachteten Werte berechnet. Eine konkrete Berechnungsmethode zur Ermittlung der Veränderung gegenüber Baseline konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Die Werte können nicht vollständig nachvollzogen werden.

²⁾ Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die weibliche (n = 26) und die männliche (n = 25) Teilpopulation und sind aus eigener Berechnung.

³⁾ Bei fehlenden Werten in Woche 52 oder Studienabbruch bzw. Wechsel zur Rettungstherapie vor Woche 52, wurden die letzten verfügbaren Werte der Eliglustat-Monotherapie für die Analyse verwendet.

⁴⁾ Es wurden nur die Patientinnen und Patienten in die Analysen einbezogen, die zu Woche 104 nicht-fehlende Werte aufwiesen. Zum vorliegenden Datenschnitt haben 38 Teilnehmende die LBP bereits abgeschlossen, 2 davon unter der Rettungstherapie Schritt 1. Damit können für insgesamt 36 Personen potentiell Ergebnisse für den Endpunkt zu Woche 104 vorliegen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; LBP: Langzeitbehandlungsphase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

GD-spezifische Analysen

Knochenschmerzen

Zu Baseline berichtete der Großteil der Teilnehmenden keine bis sehr leichte Knochenschmerzen. Insgesamt blieb die Mehrheit der Patientinnen und Patienten während der gesamten Studiendauer schmerzfrei.

*Tabelle 13: Ausmaß der Knochenschmerzen im Studienverlauf;
Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)*

Studie ELIKIDS Knochenschmerzen	Eliglustat N = 51 n (%)
<i>Baseline</i>	
keine Schmerzen	49 (96,1)
sehr leichte Schmerzen	2 (3,9)
leichte Schmerzen	0
mittelstarke Schmerzen	0
starke Schmerzen	0
sehr starke Schmerzen	0
<i>Woche 52¹⁾</i>	
keine Schmerzen	46 (90,2)
sehr leichte Schmerzen	2 (3,9)
leichte Schmerzen	3 (5,9)
mittelstarke Schmerzen	0
starke Schmerzen	0
sehr starke Schmerzen	0
<i>Woche 104 (ergänzend)²⁾</i>	
keine Schmerzen	33 (64,7)
sehr leichte Schmerzen	1 (2,0)
leichte Schmerzen	1 (2,0)
mittelstarke Schmerzen	1 (2,0)
starke Schmerzen	0
sehr starke Schmerzen	0

¹⁾ Bei fehlenden Werten in Woche 52 oder Studienabbruch bzw. Wechsel zur Rettungstherapie vor Woche 52, wurden die letzten verfügbaren Werte der Eliglustat-Monotherapie für die Analyse verwendet.

²⁾ Es wurden nur die Patientinnen und Patienten in die Analysen einbezogen, die zu Woche 104 nicht-fehlende Werte aufwiesen. Zum vorliegenden Datenschnitt haben 38 Teilnehmende die LBP bereits abgeschlossen, 2 davon unter der Rettungstherapie Schritt 1. Damit können für insgesamt 36 Personen potentiell Ergebnisse für den Endpunkt zu Woche 104 vorliegen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; LBP: Langzeitbehandlungsphase.

PedsQL Fatigue

Die PedsQL Fatigue bietet altersspezifische Versionen für den Selbstbericht, die von Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis 17 Jahren ausgefüllt werden können. Tabelle 9 kann entnommen werden, dass 3 Kinder eingeschlossen wurden, die jünger waren als 6 Jahre; es ist jedoch unklar, wie viele davon jünger waren als 5 Jahre. Insgesamt geht hinsichtlich aller PedsQL-Endpunkte (PedsQL Fatigue, PedsQL Pediatric Pain und PedsQL) aus den Studienunterlagen nicht eindeutig hervor, weshalb sich die Ergebnisse der patientenberichteten Versionen auf N = 47 beziehen (für den PedsQL Pediatric Pain auf N = 49) statt auf das FAS und aus welchen Gründen der Fragebogen bei den restlichen Personen ggf. keine Anwendung fand.

Es werden die über die Altersgruppen hinweg gepoolten Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 14: Veränderung der PedsQL Fatigue (Selbstbericht) für 5- bis 17-Jährige im Vergleich zu Baseline; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)

Studie ELIKIDS PedsQL Fatigue ¹⁾ (Selbstbericht)	Eliglustat N = 51 (N = 47) ²⁾	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline ³⁾
<i>Baseline</i>		
n (%)	46 (90,2) ⁴⁾	
MW (SD)	76,6 (17,7)	
Median (min; max)	81,9 (38; 99)	
<i>Woche 52⁵⁾</i>		
n (%)	46 (90,2) ⁴⁾	45 (88,2) ⁴⁾
MW (SD)	75,4 (20,1)	-1,2 (13,0)
Median (min; max)	83,3 (32; 100)	-1,4 (-39; 26)
<i>Woche 104 (ergänzend)⁶⁾</i>		
n (%)	31 (60,8) ⁴⁾	31 (60,8) ⁴⁾
MW (SD)	79,1 (20,4)	3,1 (14,5)
Median (min; max)	87,5 (40; 100)	5,6 (-38; 32)

¹⁾ Skala von 0 bis 100; höhere Werte deuten auf eine geringere Belastung durch Fatigue hin.

²⁾ Für den Selbstbericht werden in der Studie ELIKIDS altersspezifische Versionen für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 5 Jahren angewendet. Es ist unklar, wie viele Kinder genau jünger waren als 5 Jahre. Tabelle 9 kann lediglich entnommen werden, dass 3 Kinder unter 6 Jahren eingeschlossen wurden. Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, weshalb sich die Ergebnisse für die patientenberichtete Version der PedsQL Fatigue auf N = 47 beziehen, statt auf das FAS.

³⁾ Gemäß Protokoll werden die deskriptiven Ergebnisse für die Veränderung gegenüber Baseline anhand parametrischer und non-parametrischer Methoden in Abhängigkeit der Verteilungen der beobachteten Werte berechnet. Eine konkrete Berechnungsmethode zur Ermittlung der Veränderung gegenüber Baseline konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Die Werte können nicht vollständig nachvollzogen werden.

⁴⁾ Prozentangaben beziehen sich auf das FAS und sind aus eigener Berechnung.

⁵⁾ Bei fehlenden Werten in Woche 52 oder Studienabbruch bzw. Wechsel zur Rettungstherapie vor Woche 52, wurden die letzten verfügbaren Werte der Eliglustat-Monotherapie für die Analyse verwendet.

⁶⁾ Es wurden nur die Patientinnen und Patienten in die Analysen einbezogen, die zu Woche 104 nicht-fehlende Werte aufwiesen. Zum vorliegenden Datenschnitt haben 38 Teilnehmende die LBP bereits abgeschlossen, 2 davon unter der Rettungstherapie Schritt 1. Damit können für insgesamt 36 Personen potentiell Ergebnisse für den Endpunkt zu Woche 104 vorliegen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; LBP: Langzeitbehandlungsphase; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

PedsQL Pediatric Pain

Ergebnisse des PedsQL Pediatric Pain liegen für Teilnehmende im Alter von 5 bis 17 Jahren vor. Es werden die über die Altersgruppen gepoolten Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 15: Veränderung des PedsQL Pediatric Pain (Selbstbericht) für 5- bis 17-Jährige im Vergleich zu Baseline; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)

Studie ELIKIDS PedsQL Pediatric Pain ¹⁾ (Selbstbericht)	Eliglustat N = 51 (N = 49) ²⁾	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline ³⁾
Akuter Schmerz		
<i>Baseline</i>		
n (%)	49 (96,1) ⁴⁾	
MW (SD)	9,1 (20,1)	
Median (min; max)	1,0 (0; 95)	
<i>Woche 52⁵⁾</i>		
n (%)	49 (96,1) ⁴⁾	49 (96,1) ⁴⁾
MW (SD)	10,0 (19,5)	0,9 (21,5)
Median (min; max)	2,0 (0; 80)	0 (-50; 80)
<i>Woche 104 (ergänzend)⁶⁾</i>		
n (%)	36 (70,6) ⁴⁾	36 (70,6) ⁴⁾
MW (SD)	11,5 (22,0)	1,3 (21,0)
Median (min; max)	1,5 (0; 72)	0 (-46; 72)
Stärkster Schmerz der letzten 7 Tage		
<i>Baseline</i>		
n (%)	49 (96,1) ⁴⁾	
MW (SD)	13,2 (22,1)	
Median (min; max)	2,0 (0; 99)	
<i>Woche 52⁵⁾</i>		
n (%)	49 (96,1) ⁴⁾	49 (96,1) ⁴⁾
MW (SD)	14,7 (24,4)	1,4 (23,9)
Median (min; max)	2,0 (0; 100)	0,0 (-57; 80)
<i>Woche 104 (ergänzend)⁶⁾</i>		
n (%)	36 (70,6) ⁴⁾	36 (70,6) ⁴⁾
MW (SD)	24,6 (31,8)	11,0 (33,7)
Median (min; max)	4,5 (0; 98)	1,0 (-55; 98)

¹⁾ Item-Range jeweils von 0 bis 100. Es erfolgte keine Berechnung eines Gesamtscores, die Darstellung erfolgt pro Item. Höhere Werte reflektieren dabei eine größere Schmerzintensität.

²⁾ Den Studienunterlagen konnte nicht eindeutig entnommen werden, weshalb sich die Ergebnisse für den PedsQL Pediatric Pain auf N = 49 beziehen, statt auf das FAS. Der Fragebogen wurde nur von Teilnehmenden ≥ 5 Jahren ausgefüllt. Es ist unklar, wie viele Kinder jünger waren als 5 Jahre. Tabelle 9 kann lediglich entnommen werden, dass 3 Kinder unter 6 Jahren eingeschlossen wurden.

³⁾ Gemäß Protokoll werden die deskriptiven Ergebnisse für die Veränderung gegenüber Baseline anhand parametrischer und non-parametrischer Methoden in Abhängigkeit der Verteilungen der beobachteten Werte berechnet. Eine konkrete Berechnungsmethode zur Ermittlung der Veränderung gegenüber Baseline konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Die Werte können nicht vollständig nachvollzogen werden.

⁴⁾ Prozentangaben beziehen sich auf das FAS und sind aus eigener Berechnung.

⁵⁾ Bei fehlenden Werten in Woche 52 oder Studienabbruch bzw. Wechsel zur Rettungstherapie vor Woche 52, wurden die letzten verfügbaren Werte der Eliglustat-Monotherapie für die Analyse verwendet.

⁶⁾ Es wurden nur die Patientinnen und Patienten in die Analysen einbezogen, die zu Woche 104 nicht-fehlende Werte aufwiesen. Zum vorliegenden Datenschnitt haben 38 Teilnehmende die LBP bereits abgeschlossen, 2 davon unter der Rettungstherapie Schritt 1. Damit können für insgesamt 36 Personen potentiell Ergebnisse für den Endpunkt zu Woche 104 vorliegen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; LBP: Langzeitbehandlungsphase; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität

PedsQL

Analog zur PedsQL Fatigue liegen für den Selbstbericht altersspezifische Versionen für Kinder von 5 bis 17 Jahren vor. Es werden die über die Altersgruppen gepoolten Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 16: Veränderung des PedsQL (Selbstbericht) für 5- bis 17-Jährige im Vergleich zu Baseline; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)

Studie ELIKIDS PedsQL ¹⁾ Selbstbericht	Eliglustat N =51 (N = 47) ²⁾	
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline ³⁾
<i>Baseline</i>		
n (%)	45 (88,2) ⁴⁾	
MW (SD)	80,3 (16,8)	
Median (min; max)	84,8 (27; 98)	
<i>Woche 52⁵⁾</i>		
n (%)	46 (90,2) ⁴⁾	44 (86,3) ⁴⁾
MW (SD)	79,5 (19,2)	-1,0 (10,6)
Median (min; max)	84,8 (35; 100)	1,6 (-28; 18)
<i>Woche 104 (ergänzend)⁶⁾</i>		
n (%)	31 (60,8) ⁴⁾	30 (58,8) ⁴⁾
MW (SD)	83,8 (16,2)	3,1 (12,3)
Median (min; max)	90,2 (50; 100)	3,0 (-28; 34)

¹⁾ Skala von 0 bis 100; höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin.

²⁾ Für den Selbstbericht liegen altersspezifische Versionen für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 5 Jahren vor. Es ist unklar, wie viele Kinder jünger waren als 5 Jahre. Tabelle 9 kann lediglich entnommen werden, dass 3 Kinder und 6 Jahren eingeschlossen wurden. Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, weshalb sich die Ergebnisse für die patientenberichte Version des PedsQL auf N = 47 beziehen, statt auf das FAS.

³⁾ Gemäß Protokoll werden die deskriptiven Ergebnisse für die Veränderung gegenüber Baseline anhand parametrischer und non-parametrischer Methoden in Abhängigkeit der Verteilungen der beobachteten Werte berechnet. Eine konkrete Berechnungsmethode zur Ermittlung der Veränderung gegenüber Baseline konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Die Werte können nicht vollständig nachvollzogen werden.

⁴⁾ Prozentangaben beziehen sich auf das FAS und sind aus eigener Berechnung.

⁵⁾ Bei fehlenden Werten in Woche 52 oder Studienabbruch bzw. Wechsel zur Rettungstherapie vor Woche 52, wurden die letzten verfügbaren Werte der Eliglustat-Monotherapie für die Analyse verwendet.

⁶⁾ Es wurden nur die Patientinnen und Patienten in die Analysen einbezogen, die zu Woche 104 nicht-fehlende Werte aufwiesen. Zum vorliegenden Datenschnitt haben 38 Teilnehmende die LBP bereits abgeschlossen, 2 davon unter der Rettungstherapie Schritt 1. Damit können für insgesamt 36 Personen potentiell Ergebnisse für den Endpunkt zu Woche 104 vorliegen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; LBP: Langzeitbehandlungsphase; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

3.5 Sicherheit

Es werden nur UE abgebildet, die unter der primären Eluglustat-Monotherapie auftraten. UE nach dem Wechsel auf die Rettungstherapie sind in der Darstellung nicht inkludiert.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Bei fast allen Teilnehmenden (94 %) zeigte sich mindestens 1 UE. Der Anteil an schweren UE (Gradierung unklar, siehe Kapitel 2.3.4) und SUE war gering. Bei etwa 14 % der Teilnehmenden zeigte sich ein UE, das zum Abbruch der primären Eluglustat-Monotherapie führte und damit entweder zu einem Wechsel auf die Rettungstherapie oder zu einem Abbruch der Studienteilnahme.

*Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE;
Studie ELIKIDS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 21.06.2023)*

Studie ELIKIDS Zusammenfassung der UE¹⁾ <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Eluglustat N = 51 n (%)
UE (ergänzend dargestellt)	48 (94,1)
schweren UE ²⁾	4 (7,8)
SUE	5 (9,8)
UE, das zum Abbruch der Eluglustat-Monotherapie führte	7 (13,7)

¹⁾ 3 Personen wechselten auf die Rettungstherapie Schritt 1 in der HBP und 5 Personen in der LBP (siehe Tabelle 8). UE nach dem Wechsel auf die Rettungstherapie sind in der Darstellung nicht inkludiert. Es werden nur die UE abgebildet, die unter der primären Eluglustat-Monotherapie auftraten.

²⁾ Die Schweregraduierung der UE ist unklar (siehe Kapitel 2.3.4). In den Studienunterlagen fehlen konkrete Angaben zur Operationalisierung der Einteilung der (schweren) UE. In Modul 4 erfolgt die Darstellung anhand CTCAE, wobei unklar bleibt, ob diese Zuordnung post hoc vorgenommen wurde. Dabei werden „schwere“ UE einem CTCAE-Grad ≥ 3 zugeordnet. Die Ergebnisse in den Studienunterlagen und Modul 4 stimmen überein.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HBP: Hauptbehandlungsphase; LBP: Langzeitbehandlungsphase; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Term

Der Großteil der UE konnte der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zugeordnet werden, gefolgt von den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“. Insbesondere (aber nicht ausschließlich) in Bezug auf die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ist gemäß der aufgetretenen PT davon auszugehen, dass Symptome der Grunderkrankung umfasst sein können, da bspw. bei knapp 10 % (n = 5) der Teilnehmenden eine Splenomegalie als UE erfasst wurde. Zudem wurde für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bei knapp 14 % (n = 7) eine Arthralgie (Gelenkschmerzen) als UE berichtet, welche im Rahmen der össären Manifestationen der Grunderkrankung auftreten kann.

Tabelle 18: UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie ELIKIDS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 21.06.2023)

Studie ELIKIDS UE ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Eliglustat N = 51 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (64,7)
Nasopharyngitis	12 (23,5)
COVID-19	11 (21,6)
Pharyngitis	6 (11,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (17,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (19,6)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (21,6)
Kopfschmerzen	7 (13,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (13,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (43,1)
Dyspepsie	7 (13,7)
Erbrechen	6 (11,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9 (17,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (29,4)
Arthralgie	7 (13,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (11,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (17,6)
Untersuchungen	7 (13,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (19,6)

¹⁾ 3 Personen wechselten auf die Rescue Therapie Schritt 1 in der HBP und 5 Personen in der LBP (siehe Tabelle 8). UE nach dem Wechsel auf die Rettungstherapie sind in der Darstellung nicht inkludiert. Es werden nur die UE abgebildet, die unter der primären Eliglustat-Monotherapie auftraten.

Abkürzungen: HBP: Hauptbehandlungsphase; LBP: Langzeitbehandlungsphase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

In der Studie ELIKIDS trat kein schweres UE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Personen auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie ELIKIDS trat kein SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Personen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Periphere Neuropathie“ konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

*Tabelle 19: UE von besonderem Interesse;
Studie ELIKIDS, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 21.06.2023)*

Studie ELIKIDS UE von besonderem Interesse ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Eliglustat N = 51 n (%)
UE (unabhängig vom Schweregrad)	3 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,0)
Synkope	1 (2,0)
Herzerkrankungen	1 (2,0)
Sinustachykardie	1 (2,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (2,0)
Versehentliche Überdosierung	1 (2,0)

¹⁾ 3 Personen wechselten auf die Rescue Therapie Schritt 1 in der HBP und 5 Personen in der LBP (siehe Tabelle 8). UE nach dem Wechsel auf die Rettungstherapie sind in der Darstellung nicht inkludiert. Es werden nur die UE abgebildet, die unter der primären Eliglustat-Monotherapie auftraten.

Abkürzungen: HBP: Hauptbehandlungsphase; LBP: Langzeitbehandlungsphase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Eliglustat

Eliglustat (Cerdelga®) ist gemäß Fachinformation zugelassen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer Enzymersatztherapie (ERT) stabilisiert und in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (PMs), intermediäre Metabolisierer (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind. Für Eliglustat liegt eine Zulassung 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 vor. Es handelt sich um eine Zulassungserweiterung. Die initiale Zulassung bezieht sich auf die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit GD1, die CYP2D6-PMs, -IMs oder -EMs sind.

Die Zulassung basiert auf der pivotalen Studie ELIKIDS, in die Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 2 und < 18 Jahren eingeschlossen werden konnten, mit einer klinischen Diagnose der GD1 oder GD3, die entweder EMs, IMs oder PMs waren sowie ein Gewicht von ≥ 10 kg aufweisen mussten.

In der Studie ELIKIDS erfolgte eine Unterteilung der Teilnehmenden in 2 Kohorten:

- Kohorte 1 umfasste Patientinnen und Patienten, die seit mindestens 24 Monaten eine ERT erhielten, zu Studieneinschluss weiterhin unter Behandlung mit ERT waren und bei Abwesenheit von schweren klinischen Manifestationen der GD präspezifizierte Therapieziele bei Studieneinschluss bereits erreicht hatten (siehe Einschlusskriterien in Tabelle 3).
- Kohorte 2 umfasste Patientinnen und Patienten, die trotz adäquater Behandlung mit einer ERT für mindestens 36 Monate bis zum Studieneinschluss und weiterhin laufender ERT zum Studieneinschluss schwere klinische Manifestationen der GD aufwiesen.

Gemäß Fachinformation soll Eliglustat bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, die durch eine ERT stabilisiert wurden. Die Fachinformation enthält keine Definition des Begriffs „stabilisiert“. Es ist unklar, ob bzw. in welchem Maße die im Rahmen der Studie ELIKIDS festgelegten Therapieziele, die zum Einschluss in die Studie in Kohorte 1 erfüllt sein mussten, dieser Vorgabe für die Zulassungspopulation teilweise oder gänzlich entsprechen.

Kohorte 2 wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da diese durch das Vorliegen von schweren Krankheitsmanifestationen trotz adäquater ERT für mindestens 36 Monate bis zum Studieneinschluss nicht als „stabilisiert“ eingeschätzt wird.

Grundlage für die Nutzenbewertung ist somit Kohorte 1 der Studie ELIKIDS. Auch hinsichtlich der Population der Kohorte 1 bestehen Abweichungen zwischen den eingeschlossenen Personen der Studie ELIKIDS und der Zulassungspopulation:

- Die Studie umfasste sowohl Personen mit GD1 als auch mit GD3.
- Die Studie schloss auch Kinder ein, die jünger waren als 6 Jahre.

Es liegen keine Auswertungen vor, welche die gesamte zulassungskonforme Teilpopulation (GD1 und ≥ 6 Jahre) abbilden. Die Auswirkungen dieser Abweichungen werden als gering eingestuft. Der Anteil der Personen mit GD3 war mit 5 Kindern eher niedrig (10 %), ebenso wie der Anteil der Kinder unter 6 Jahren, welcher sich mit 3 Kindern auf 6 % belief. Damit liegt der Anteil der zulassungsfremden Teilpopulation bei insgesamt ≤ 16 %. Zur Nutzenbewertung werden demnach die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation herangezogen.

Es ist zu beachten, dass die Studie ELIKIDS insgesamt nur 1 PM und 1 IM (jeweils 2 %) umfasste, wodurch kaum Ergebnisse zu diesen zulassungskonformen Personengruppen vorliegen.

Gemäß Fachinformation orientiert sich die Dosierung für Kinder und Jugendliche am Körpergewicht und dem CYP2D6-Metabolisierungstyp:

- EMs und IMs mit einem Körpergewicht von
 - ≥ 25 kg erhalten 84 mg zweimal täglich;
 - 15 bis < 25 kg erhalten 42 mg zweimal täglich.
- PMs mit einem Körpergewicht von
 - ≥ 50 kg erhalten 84 mg einmal täglich;
 - 25 bis < 50 kg erhalten 42 mg einmal täglich;
 - 15 bis < 25 kg erhalten 21 mg einmal täglich.

Cerdelga ist als orales Kapselmedikament verfügbar und für Kinder bestimmt, die die Kapseln im Ganzen schlucken können.

Gemäß der präspezifizierten PK-Zwischenanalyse (siehe Tabelle 5 und Tabelle 10) wurde das initiale Dosierungsschema zu Studienbeginn für EMs und IMs der Gewichtskategorien 15 bis < 25 kg und 25 bis < 50 kg nicht als geeignet angesehen, um die Zieleexposition von Eliglustat zu erreichen. Das Dosierungsschema in der Studie wurde für EMs und IMs der betreffenden Gewichtsklassen angepasst, indem für diese Patientinnen und Patienten die Dosis verdoppelt wurde. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 50 kg wurde die initiale Dosis beibehalten. Die Anpassung entspricht für EMs und IMs den Angaben der Fachinformation. Die PK-Zwischenanalyse basierte ausschließlich auf Daten von EMs. Gemäß Studienunterlagen und Fachinformation erhalten EMs und IMs jedoch die gleiche Dosierung, sodass die PK-Ergebnisse der EMs auf den oder die einzige eingeschlossene IM übertragen wurde. Die ersten 43 von 51 eingeschriebenen Teilnehmenden in Kohorte 1 erhielten Eliglustat gemäß dem anfänglichen Dosierungsschema. Von diesen 43 Teilnehmenden konnten 22 zu Studienbeginn den Gewichtskategorien 15 bis < 25 kg und 25 bis < 50 kg zugeordnet werden und wurden somit zumindest für einen gewissen Zeitraum, in Teilen möglicherweise auch für den gesamten Zeitraum der Studienteilnahme, nicht Fachinformation-konform behandelt und diesbezüglich untertherapiert. Den Studienunterlagen konnten keine Angaben entnommen werden, wie viele der 43 Teilnehmenden über welchen Zeitraum Eliglustat gemäß der in der Fachinformation angegebenen Dosierung erhielten. Die letzten 8 Teilnehmenden, die nach Juli 2021 in die Studie aufgenommen wurden, erhielten von Beginn an Eliglustat gemäß dem studienübergreifend angepassten Dosierungsschema.

Im Vergleich zur Fachinformation ergeben sich bei der Applikation der Studienmedikation zudem folgende Abweichungen in der Studie ELIKIDS:

- Die Verabreichung einer oralen Suspensionslösung (statt Kapselgabe) war möglich für Kinder, die aufgrund von altersbedingten oder motorischen Einschränkungen nicht in der Lage waren die Kapseln zu schlucken und erfolgte bei 4 Personen (8 %).
- Die Dosierung für PMs weicht von der empfohlenen Dosierung in der Fachinformation ab, da für diesen Metabolisierungstyp nur 1 Person (2 %) eingeschlossen wurde. Aufgrund der geringen Fallzahl war, wie in Tabelle 5 dargestellt, die präspezifizierte PK-Zwischenanalyse für PMs nicht durchführbar. Im Gegensatz zu den EMs und IMs erfolgte daher im Rahmen der Studie auch keine Dosisanpassung für PMs.

Die Auswirkungen dieser Abweichungen zur Studienmedikationsgabe werden als gering eingestuft, da nur wenige Studienteilnehmende davon betroffen waren (8 % und 2 %). Jedoch sind die bereits genannten Einschränkungen hinsichtlich der nicht Fachinformation-konformen Dosierung von 22 Teilnehmenden unbekannten Ausmaßes in diesem Kontext zu berücksichtigen. Eine finale Einschätzung dieser Limitationen ist daher nicht möglich.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotale Studie ELIKIDS, einer multinationalen, offenen, nicht kontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Pharmakokinetik einer Eliglustat-Monotherapie und dem sekundären Ziel der Untersuchung der Wirksamkeit. Auf eine 60-tägige Screening-Periode folgte die Hauptbehandlungsphase (HBP) bis Woche 52 und eine anschließende Langzeitbehandlungsphase (LBP) bis Woche 104. Für Patientinnen und Patienten, die in Woche 104 weiterhin einen klinischen Nutzen durch die Verabreichung von Eliglustat zeigten, war ein Übergang in die Extensionsperiode bis Ende der Studie (max. bis Woche 364) möglich. Während der HBP und LBP war unter bestimmten Kriterien ein Wechsel auf eine Rettungstherapie möglich.

Die Studie ELIKIDS wurde in 21 Studienzentren in 10 Ländern in Europa, Asien und Amerika durchgeführt, davon lag keines in Deutschland. Die Rekrutierung wurde im Juli 2022 abgeschlossen. Es wurden insgesamt 57 Personen in die Studie eingeschlossen, davon 51 in Kohorte 1 und 6 in Kohorte 2. Zur Nutzenbewertung wird nur Kohorte 1 herangezogen (siehe Kapitel 4.1). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 21.06.2023 war die Studie noch laufend (erwartetes Ende November 2025), wobei bereits alle Teilnehmenden die HBP abgeschlossen haben und 48 dieser Personen (94 %) in die LBP übergegangen waren. Die anderen 3 Personen haben die HBP vorzeitig abgebrochen. Von den 48 Personen, die in die LBP gewechselt hatten, befanden sich zum vorliegenden Datenschnitt noch 9 in Behandlung, während 38 die LBP bereits abgeschlossen haben. Die primäre Analyse sollte präspezifiziert stattfinden, wenn alle Patientinnen und Patienten die HBP abgeschlossen haben. Da dies zum vorliegenden Datenschnitt auf alle Teilnehmenden zutraf, wird angenommen, dass es sich bei dem vorliegenden Datenschnitt um den Datenschnitt für die präspezifizierte primäre Analyse handelt. Aus den Studienunterlagen geht dies jedoch nicht eindeutig hervor. Für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird primär die Hauptwirksamkeitsanalyse zu Woche 52; die Ergebnisse zu Woche 104 werden aufgrund der noch nicht vollständig erreichten Datenreife ergänzend dargestellt. Die Extensionsperiode wird aufgrund eines möglichen Selektionseffekts nicht berücksichtigt, da nur Teilnehmende mit einem fortbestehenden klinischen Nutzen von Eliglustat in Woche 104 teilnehmen durften. Die Definition für einen "klinischen Nutzen" in diesem Zusammenhang konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

Primäre Endpunkte waren „Sicherheit“ und „Pharmakokinetik“. Sekundäre Endpunkte waren u. a. „Milzvolumen“, „Körperliche Entwicklung“, „(Knochen)Schmerzen“, „Fatigue“ sowie „Lebensqualität“. Die Auswertung erfolgte ausschließlich deskriptiv. Für die Veränderung der beobachteten Werte zwischen Baseline und den dargestellten Erhebungszeitpunkten konnte den Studienunterlagen keine konkrete Berechnungsmethode entnommen werden. Die Werte für die Veränderung gegenüber Baseline können somit nicht vollständig nachvollzogen werden.

Es erfolgten 2 Protokollamendments (Amendment 3 und 4) nach Einschluss der ersten Person. Durch die Protokolländerungen werden keine bedeutenden Auswirkungen auf die Ergebnisse angenommen.

Da es sich bei ELIKIDS um eine einarmige Studie handelt, wird sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Indirekter Vergleich

Der indirekte Vergleich der einarmigen ELIKIDS-Studiendaten mit historischen Kontrollen des ICGG Gaucher Registry zum Vergleich der Wirksamkeit von Eliglustat gegenüber einer ERT mit Imiglucerase wird aufgrund der in Kapitel 2.6 genannten Limitationen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Maßgeblich hierfür ist die nicht-gegebene Patientenrelevanz der für den indirekten Vergleich gewählten Endpunkte. Zudem werden die verfügbaren Informationen insgesamt als unzureichend erachtet, um die Validität des indirekten Vergleichs, der außerdem nur rein deskriptiv erfolgte, abschließend beurteilen zu können. Auch der pU zieht diesen im Dossier nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Im EPAR erfolgt eine supportive Darstellung der Ergebnisse [3].

Studienpopulation

Ein Großteil der eingeschlossenen Teilnehmenden ($n = 48$; 94 %) waren zulassungskonform im Alter von 6 bis < 18 Jahren und 46 (90 %) wiesen zudem zulassungskonform eine GD1 auf. Einschlusskriterium war ein Mindestgewicht von 10 kg, wobei das Mindestgewicht der tatsächlich eingeschlossenen Personen bei ca. 15 kg lag. Der Anteil an weiblichen ($n = 26$) und männlichen ($n = 25$) Teilnehmenden war ausgewogen und die Personen waren im Mittel 12 Jahre alt. Als Einschlusskriterium für Kohorte 1 war eine mindestens zweijährige Stabilisierung unter ERT erforderlich. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses befanden sich die Teilnehmenden im Mittel 7 Jahre unter einer ERT, sodass die Mehrheit der Teilnehmenden deutlich über dem genannten Mindestzeitraum lag. Zu Studienbeginn wiesen alle 51 Teilnehmenden Hämoglobinwerte im Normbereich auf, während bei 47 (92 %) normale Thrombozytenzahlen beobachtet wurden. Der Großteil der Patientinnen und Patienten ($n = 47$; 92 %) hatte keine oder nur eine milde Hepatomegalie und der Großteil ($n = 43$; 84 %) wies keine oder nur eine milde Splenomegalie auf. Dies deutet für die Mehrheit der Teilnehmenden auf eine erfolgreiche Stabilisierung der hämatologischen und viszerale Manifestationen durch die vorangegangene ERT hin. Bei der Knochendichte (BMD) zeigte die Mehrheit der Teilnehmenden (91 %) eine Osteopenie oder Osteoporose. Ebenso wies der Großteil der Teilnehmenden (96 %) eine mittelschwere bis schwere Knochenmarkinfiltration auf. Knochenschmerzen in der Vorgeschichte wurden von der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten ($n = 49$; 96 %) als nicht vorhanden oder sehr leicht beschrieben. Schwerere Knochenschmerzen sowie Knochenkrisen traten in der Vorgeschichte nicht auf. Damit scheinen die ossären Manifestationen einer Osteopenie/Osteoporose oder einer Knochenmarkinfiltration in der ELIKIDS-Studienpopulation zu Studieneinschluss in der Tendenz nicht mit den spürbaren Symptomen „Knochenschmerzen“ (u. a. im Rahmen von Knochenkrisen) einherzugehen.

Ein Wechsel auf eine Rettungstherapie konnte bei Verschlechterung des GD-Status unter Erfüllung bestimmter Kriterien erfolgen (siehe Tabelle 5). Neben diesen Kriterien zur Beurteilung einer solchen Verschlechterung musste ausgeschlossen werden, dass andere Ursachen als die GD selbst zur Erfüllung der Kriterien führten. Außerdem musste eine Therapieadhärenz von mindestens 90 % vorliegen. Ein Wechsel zurück auf die primäre Eliglustat-Monotherapie war nicht vorgesehen. Insgesamt zeigte mit 47 Personen der Großteil der Teilnehmenden (92 %) eine Adhärenz zur Eliglustat-Monotherapie von ≥ 90 %. Es ist unklar, wie mit Personen umgegangen wurde, die sich für die Rettungstherapie qualifizierten, jedoch eine ungenügende Therapieadhärenz aufwiesen. Darüber hinaus ist unklar, wie viele Personen im Studienverlauf welche Rettungskriterien erfüllt haben.

Insgesamt erhielten 44 von 51 Patientinnen und Patienten (86 %) mindestens eine Begleitmedikation im Laufe der Studie. Sowohl Analgetika als auch topische Produkte für Gelenk- und Muskelschmerzen wurden dabei bei jeweils 23 Teilnehmenden (45 %) eingesetzt. Auswirkungen der Einnahme von Analgetika auf die Ergebnisse der Endpunkte „Knochenschmerzen“ und „PedsQL Pediatric Pain“ sind möglich (siehe Kapitel 4.4).

4.3 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Bis zum vorliegenden Datenschnitt wurden keine Todesfälle verzeichnet.

Der Effekt von Eliglustat auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten einarmigen Studiendaten mit einhergehendem hohen Verzerrungspotential nicht abschließend beurteilt werden. Zudem ist die Studiendauer von 52 Wochen im Kontext der pädiatrischen Studienpopulation und des vorliegenden Anwendungsgebiets zu kurz, um aussagekräftige Schlussfolgerungen bezüglich der Mortalität zu ermöglichen.

4.4 Morbidität

In Bezug auf die Morbidität werden für die Nutzenbewertung die Endpunkte „Knochenschmerzen“, „PedsQL Fatigue“ und „PedsQL Pediatric Pain“ herangezogen. Die Validität der patientenrelevanten Endpunkte „Körpergröße“ und „Körpergewicht“ wird als unklar bewertet. Da für diese anthropometrischen Parameter jedoch grundsätzlich eine weitestgehend objektive Erhebung möglich ist, werden die beiden Endpunkte ergänzend dargestellt. Der Endpunkt „BMI“ wird aufgrund von Doppelerfassung mit den beiden Endpunkten „Körpergröße“ und „Körpergewicht“ nicht berücksichtigt. Der Endpunkt „Mobilität“ der GD-spezifischen Analysen wird als potentiell patientenrelevant eingestuft, jedoch bestehen wesentliche Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung, sodass Patientenrelevanz und Validität als unklar bewertet werden. Aus diesem Grund wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der Endpunkt „Milzvolumen“ wird nicht als patientenrelevant eingestuft, eine Darstellung erfolgt jedoch aus Transparenzgründen im Anhang.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist Kapitel 2.3 zu entnehmen.

GD-spezifische Analysen

Knochenschmerzen

Zu Beginn der Studie hatten 96 % der Patientinnen und Patienten keine Schmerzen sowie 4 % sehr leichte Schmerzen. Nach 52 Wochen waren weiterhin 90 % schmerzfrei, während 4 % sehr leichte und 6 % leichte Schmerzen berichteten. Während der Studie wurden sowohl Analgetika als auch topische Produkte für Gelenk- und Muskelschmerzen bei jeweils 45 % der Teilnehmenden eingesetzt, was die Ergebnisse des Endpunktes verzerren kann.

Aus der Beschreibung der Operationalisierung ist nicht ersichtlich, ob jüngere Kinder bei der Beantwortung des Items Unterstützung durch einen Erziehungsberechtigten erhielten. Ein Einfluss auf die Ergebnisse durch altersbedingte Einschränkungen bei der Beantwortung ist nicht auszuschließen. Des Weiteren ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass bei der Schmerzerfassung über den PedsQL Pediatric Pain möglicherweise auch Knochenschmerzen berücksichtigt werden, was zu einer überlappenden Erhebung durch die beiden Endpunkte führen kann.

Der Effekt von Eliglustat auf die Knochenschmerzen kann auf Grundlage der vorgelegten einarmigen Studiendaten mit einhergehendem hohen Verzerrungspotential nicht abschließend beurteilt werden.

PedsQL Fatigue

Die PedsQL Fatigue bietet altersspezifische Versionen für den Selbstbericht, die von Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis 17 Jahren ausgefüllt werden können. Für die Nutzenbewertung werden die über die Altersgruppen hinweg gepoolten Ergebnisse herangezogen. Die Diskrepanz zwischen dem FAS (N = 51) und der Bezugspopulation für die PedsQL Fatigue (N = 47) lässt sich anhand der Studienunterlagen nicht eindeutig erklären. Ein möglicher Grund hierfür könnte u. a. die fehlende Anwendung des Selbstberichts bei Kindern unter 5 Jahren sein. So wurden in die Studie zwar 3 Kinder unter 6 Jahren eingeschlossen (das minimal eingeschlossene Alter lag bei 3 Jahren), jedoch bleibt unklar, wie viele der Teilnehmenden konkret jünger als 5 Jahre waren und ob weitere Gründe für die Nichtanwendung der PedsQL Fatigue bei einzelnen Personen vorlagen.

Die Fatigue-Mittelwerte und -Mediane waren bereits zu Beginn der Studie eher im oberen Bereich der Skala zu verorten, was auf eine tendenziell geringere Belastung durch Fatigue zu Studienbeginn hindeutet. Für den Selbstbericht zeigten sich weder im Mittelwert (Baseline: 76,6; Woche 52: 75,4) noch im Median (Baseline: 81,9; Woche 52: 83,3) ausgeprägte numerische Veränderungen.

Der Effekt von Eliglustat auf die PedsQL Fatigue kann auf Grundlage der vorgelegten einarmigen Studiendaten mit einhergehendem hohen Verzerrungspotential nicht abschließend beurteilt werden.

PedsQL Pediatric Pain

Die Selbstberichte des PedsQL Pediatric Pain wurden für Teilnehmende im Alter von 5 bis 17 Jahren durchgeführt. Für jüngere Kinder (< 5 Jahre) liegt keine validierte Version des PedsQL Pediatric Pain vor. Für die Nutzenbewertung werden die über die Altersgruppen hinweg gepoolten Ergebnisse herangezogen. Analog zur PedsQL Fatigue lässt sich die Diskrepanz zwischen dem FAS (N = 51) und der Bezugspopulation für den PedsQL Pediatric Pain (N = 49) anhand der Studienunterlagen nicht eindeutig erklären. Wie auch bei dem Endpunkt „Knochenschmerzen“ ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass sowohl Analgetika als auch topische Produkte für Gelenk- und Muskelschmerzen bei jeweils 45 % der Teilnehmenden eingesetzt wurden. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass zumindest partiell eine mögliche Doppelerfassung mit dem Endpunkt „Knochenschmerzen“ vorliegt.

Die Mittelwerte und Mediane für den akuten sowie den stärksten Schmerz der letzten 7 Tage waren zu Studienbeginn eher im unteren Bereich der Skala, was auf eine tendenziell geringe Schmerzbelastung zu Studienbeginn hindeutet. Für den Selbstbericht des akuten Schmerzes zeigten sich numerisch weder im Mittelwert (Baseline: 9,1; Woche 52: 10,0) noch im Median (Baseline: 1,0; Woche 52: 2,0) ausgeprägte Veränderungen. Dies gilt ebenso für den Mittelwert (Baseline: 13,2; Woche 52: 14,7) und den Median (Baseline: 2,0; Woche 52: 2,0) des stärksten Schmerzes der letzten 7 Tage. Mittelwert und Median waren in Anbetracht der Skalenrange von 0 bis 100 zu allen dargestellten Auswertungszeitpunkten niedrig. Maxima und Standardabweichung deuten jedoch darauf hin, dass einzelne Kinder sehr starke Schmerzen hatten.

Der Effekt von Eliglustat auf den PedsQL Pediatric Pain kann auf Grundlage der vorgelegten einarmigen Studiendaten mit einhergehendem hohen Verzerrungspotential nicht abschließend beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

PedsQL

Der PedsQL (Generic Core Scales) umfasst altersspezifische Versionen für den Selbstbericht von 5- bis 17-Jährigen. Für die Nutzenbewertung werden die über die Altersgruppen hinweg gepoolten Ergebnisse herangezogen. Analog zur PedsQL Fatigue und zum PedsQL Pediatric Pain kann die Diskrepanz zwischen dem FAS (N = 51) und der Bezugspopulation für die PedsQL (N = 47) anhand der Studienunterlagen nicht eindeutig nachvollzogen werden.

Die Lebensqualität war bereits zu Beginn der Studie im Mittel im oberen Bereich der Skala zu verorten (hohe Werte spiegeln eine bessere Lebensqualität wider) und blieb über den Verlauf der Studie augenscheinlich im Wesentlichen stabil. Es zeigten sich rein numerisch weder im Mittelwert (Baseline: 80,3; Woche 52: 79,5) noch im Median (Baseline: 84,8; Woche 52: 84,8) ausgeprägte Veränderungen.

Der Effekt von Eliglustat auf den PedsQL kann auf Grundlage der vorgelegten einarmigen Studien- daten mit einhergehendem hohen Verzerrungspotential nicht abschließend beurteilt werden.

4.6 Sicherheit

Insgesamt zeigten 48 der 51 Kinder und Jugendlichen mindestens ein UE unabhängig vom Schweregrad. 4 Personen (8 %) zeigten ein schweres UE, 5 (10 %) ein SUE und 7 (14 %) ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Zudem traten keine schweren UE oder SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Teilnehmenden auf. 3 Personen zeigten ein UE von besonderem Interesse (6 %), darunter 1 Person mit Synkope, 1 Person mit einer Sinustachykardie und 1 Person mit einer versehentlichen Überdosierung. Ergebnisse für das UE von besonderem Interesse „Periphere Neuropathie“ konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Es ist nicht eindeutig ersichtlich, ob das UE tatsächlich nicht auftrat oder ob aus anderen Gründen keine Ergebnisse vorliegen.

Die Schweregraduierung der UE ist unklar (siehe Kapitel 2.3.4). In den Studienunterlagen fehlen konkrete Angaben zur Operationalisierung der Einteilung der (schweren) UE. Der Studienbericht weist zwar eine Klassifizierung in die Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“ auf, jedoch ist eine Präspezifikation oder Erläuterung dieser Kategorisierung weder im SAP noch im Studienprotokoll erkennbar. In Modul 4 erfolgt die Darstellung anhand CTCAE, wobei unklar bleibt, ob diese Zuordnung post hoc vorgenommen wurde. Dabei werden „schwere“ UE einem CTCAE-Grad ≥ 3 zugeordnet. Die Ergebnisse in den Studienunterlagen und Modul 4 stimmen überein. Die Validität der Ergebnisse zu den schweren UE ist durch diese Unklarheiten möglicherweise eingeschränkt.

Bei der Erhebung und Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde zudem eine Diskrepanz in der Definition der TE-Periode zwischen den Studienunterlagen festgestellt. Es bleibt unklar, ob der Nachbeobachtungszeitraum der TE-Periode 5 Tage oder 2 Wochen umfasste, bzw. ob zwar ein 2-wöchiger Nachbeobachtungszeitraum vorgesehen war, jedoch nur 5 Tage für die Analyse berücksichtigt wurden. Die für die Nutzenbewertung relevanten TEAE umfassen jene UE, die während der TE-Periode auftraten. Aufgrund der unklaren Definition des TE-Zeitraums ist eine präzise Eingrenzung der berücksichtigten TEAE nicht möglich.

Bei der Interpretation der Sicherheitsdaten ist zu berücksichtigen, dass einige der beobachteten UE möglicherweise Symptome der Grunderkrankung widerspiegeln, da bspw. bei knapp 10 % (n = 5) der Teilnehmenden eine Splenomegalie und bei knapp 14 % (n = 7) eine Arthralgie als UE erfasst wurde. Angesichts der Einschränkungen bei der Erhebung und Auswertung der Sicherheitsdaten hinsichtlich der Abgrenzung von Krankheitssymptomatik, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Sicherheitsdaten teilweise auch Wirksamkeitsaspekte abbilden. Diese potentielle Überschneidung sollte bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden.

Der Effekt von Eliglustat auf die Sicherheit kann auf Grundlage der vorgelegten einarmigen Studien- daten mit einhergehendem hohen Verzerrungspotential nicht abschließend beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Eliglustat ist zugelassen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer Enzyersatztherapie (ERT) stabilisiert und in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (PMs), intermediäre Metabolisierer (IMs) oder schnelle Metabolisierer (EMs) sind. Die Nutzenbewertung von Eliglustat basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ELIKIDS (EFC13738), einer multinationalen, offenen, nicht-randomisierten und nicht kontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Eliglustat bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und < 18 Jahren mit GD1 und GD3.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ELIKIDS

Studie ELIKIDS Darstellung der Ergebnisse	Eliglustat N = 51 ¹⁾	
Mortalität		
	N ²⁾	Personen mit Ereignis, n (%)
Todesfälle	51	0
Morbidität		
Knochenschmerzen	N ²⁾	Anteil an Personen, n (%)
Baseline	51	
keine Schmerzen		49 (96,1)
sehr leichte Schmerzen		2 (3,9)
leichte Schmerzen		0
mittelstarke Schmerzen		0
starke Schmerzen		0
sehr starke Schmerzen		0
Woche 52	51	
keine Schmerzen		46 (90,2)
sehr leichte Schmerzen		2 (3,9)
leichte Schmerzen		3 (5,9)
mittelstarke Schmerzen		0
starke Schmerzen		0
sehr starke Schmerzen		0
PedsQL Fatigue	N ²⁾	MW (SD)
Baseline	46	76,6 (17,7)
Woche 52	46	75,4 (20,1)
Veränderung zu Baseline ³⁾	45	-1,2 (13,0)

Studie ELIKIDS Darstellung der Ergebnisse		Eliglustat N = 51¹⁾
PedsQL Pediatric Pain – Akuter Schmerz	<i>N²⁾</i>	<i>MW (SD)</i>
Baseline	49	9,1 (20,1)
Woche 52	49	10,0 (19,5)
Veränderung zu Baseline ³⁾	49	0,9 (21,5)
PedsQL Pediatric Pain – Stärkster Schmerz der letzten 7 Tage	<i>N²⁾</i>	<i>MW (SD)</i>
Baseline	49	13,2 (22,1)
Woche 52	49	14,7 (24,4)
Veränderung zu Baseline ³⁾	49	1,4 (23,9)
Lebensqualität		
PedsQL	<i>N²⁾</i>	<i>MW (SD)</i>
Baseline	45	80,3 (16,8)
Woche 52	46	79,5 (19,2)
Veränderung zu Baseline ³⁾	44	-1,0 (10,6)
Sicherheit⁴⁾		
Unerwünschte Ereignisse	<i>N²⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
UE (ergänzend dargestellt)	51	48 (94,1)
Schwere UE ⁵⁾		4 (7,8)
SUE		5 (9,8)
UE, das zum Abbruch der Studientherapie führte		7 (13,7)

¹⁾ Entspricht dem FAS und der Sicherheitspopulation.

²⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

³⁾ Eine konkrete Berechnungsmethode zur Ermittlung der Veränderung gegenüber Baseline konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

⁴⁾ UE nach dem Wechsel auf die Rettungstherapie sind in der Darstellung nicht inkludiert. Es werden nur UE abgebildet, die unter der primären Eliglustat-Monotherapie auftraten. Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

⁵⁾ Die Schweregraduierung der UE ist unklar (siehe Kapitel 2.3.4).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J.** Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008;122(6):1182-90.
2. **Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al.** Management goals for type 1 Gaucher disease: an expert consensus document from the European Working Group on Gaucher Disease. *Blood Cells Mol Dis* 2018;68:203-208.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Cerdelga (eliglustat): European public assessment report EMEA/H/C/003724/X/0036/G [online]. Last updated: 14.10.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 09.01.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cerdelga-h-c-003724-x-0036-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. **Giraldo P, Andrade-Campos M.** Novel management and screening approaches for haematological complications of Gaucher's disease. *J Blood Med* 2021;12:1045-1056.
5. **Grabowski GA, Zimran A, Ida H.** Gaucher disease types 1 and 3: phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher registry. *Am J Hematol* 2015;90 Suppl 1:S12-8.
6. **Mistry PK, Batista JL, Andersson HC, Balwani M, Burrow TA, Charrow J, et al.** Transformation in pretreatment manifestations of Gaucher disease type 1 during two decades of alglucerase/imiglucerase enzyme replacement therapy in the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher registry. *Am J Hematol* 2017;92(9):929-939.
7. **Sanofi-Aventis Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 B: Eliglustat (Cerdelga), Kinder und Jugendliche mit GD1, im Alter von 6 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer Enzyersatztherapie (enzyme replacement therapy, ERT) stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 20.12.2024.
8. **Sanofi.** Cerdelga 21 mg Hartkapseln, Cerdelga 84 mg Hartkapseln [online]. 12.2024. Berlin. [Zugriff: 09.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020532/cerdelga-r-84-mg>.
9. **Sanofi.** Open label, two cohort (with and without imiglucerase), multicenter study to evaluate pharmacokinetics, safety and efficacy of eliglustat in pediatric patients with Gaucher disease type 1 and type 3; clinical study report [unveröffentlicht]. 07.07.2023.
10. **Sanofi.** Open label, two cohort (with and without imiglucerase), multicenter study to evaluate pharmacokinetics, safety, and efficacy of eliglustat in pediatric patients with Gaucher disease type 1 and type 3; amended clinical trial protocol no. 04 [unveröffentlicht]. 2020.
11. **Sanofi.** Open label, two cohort (with and without imiglucerase), multicenter study to evaluate pharmacokinetics, safety, and efficacy of eliglustat in pediatric patients with Gaucher disease type 1 and type 3; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 07.07.2023.
12. **Sanofi.** Safety and efficacy of eliglustat with or without imiglucerase in pediatric patients with Gaucher disease (GD) type 1 and type 3 (ELIKIDS) [online]. NCT03485677. In: ClinicalTrials.gov. Last updated: 20.02.2024. [Zugriff: 18.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03485677>.
13. **Weinreb NJ, Camelo JS, Charrow J, McClain MR, Mistry P, Belmatoug N, et al.** Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. *Mol Genet Metab* 2021;132(2):100-111.

Anhang

Organvolumen

Milzvolumen

Es werden die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit GD1 dargestellt. Insgesamt blieb das Milzvolumen über die Studiendauer augenscheinlich weitestgehend stabil. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt wird aufgrund des einarmigen Studiendesigns als hoch bewertet.

Tabelle 21: Veränderung des Milzvolumens im Vergleich zu Baseline für Patientinnen und Patienten mit GD1; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)

Studie ELIKIDS Milzvolumen (in MN) ¹⁾	Eliglustat N = 46		
	Beobachteter Wert	Veränderung gegenüber Baseline ²⁾	Prozentuale Veränderung ³⁾
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	46 (100) ⁴⁾ 3,35 (1,42) ⁵⁾ 3,07 (1,5; 8,0)		
<i>Woche 52⁶⁾</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	46 (100) ⁴⁾ 3,25 (1,33) ⁷⁾ 2,98 (1,2; 7,5)	46 (100) ⁴⁾ -0,09 (0,84) -0,05 (-3,2; 1,7)	46 (100) ⁴⁾ -0,59 (21,4) -1,39 (-45,4; 44,9)
<i>Woche 104⁸⁾</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	36 (78,3) ⁴⁾ 3,09 (1,40) ⁹⁾ 2,81 (1,2; 8,9)	36 (78,3) ⁴⁾ -0,29 (0,81) -0,26 (-3,1; 1,2)	36 (78,3) ⁴⁾ -5,96 (18,5) -9,59 (-42,9; 41,0)

¹⁾ Milz-MN = Volumen (cm³) / 2 x Gewicht (kg).

²⁾ Gemäß Protokoll werden die deskriptiven Ergebnisse für die Veränderung gegenüber Baseline anhand parametrischer und non-parametrischer Methoden in Abhängigkeit der Verteilungen der beobachteten Werte berechnet. Eine konkrete Berechnungsmethode zur Ermittlung der Veränderung gegenüber Baseline konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Die Werte können nicht vollständig nachvollzogen werden.

³⁾ Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline = (Post-Baseline-Wert - Baseline-Wert) / Baseline-Wert x 100 %.

⁴⁾ Prozentangaben beziehen sich auf die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit GD1 (n = 46) und sind aus eigener Berechnung.

⁵⁾ Entspricht in cm³ = 326,9 (SD: 205,3).

⁶⁾ Bei fehlenden Werten in Woche 52 oder Studienabbruch bzw. Wechsel zur Rettungstherapie vor Woche 52, wurden die letzten verfügbaren Werte der Eliglustat-Monotherapie für die Analyse verwendet.

⁷⁾ Entspricht in cm³ = 344,9 (SD: 222,7).

⁸⁾ Es wurden nur die Patientinnen und Patienten in die Analysen einbezogen, die zu Woche 104 nicht-fehlende Werte aufwiesen. Zum vorliegenden Datenschnitt haben 38 Teilnehmende die LBP bereits abgeschlossen, 2 davon unter der Rettungstherapie. Damit können für insgesamt 36 Personen potentiell Ergebnisse für den Endpunkt zu Woche 104 vorliegen.

⁹⁾ Entspricht in cm³ = 368,1 (SD: 287,5).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; GD1: Morbus Gaucher Typ 1; LBP: Langzeitbehandlungsphase; MN: Multiples of Normal; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.