

# Amendment



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung 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**

Dossierbewertung vom 1. April 2025

Datum des Amendments: 30. Mai 2025

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	5
4 Ergebnisse .....	6
4.1 Verzerrungspotential.....	6
4.2 Studiencharakteristika.....	6
4.3 Morbidität.....	7
5 Zusammenfassung.....	9
Referenzen .....	10

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Allgemeine Angaben; Studie ELIKIDS (Datenschnitt: 21.06.2023).....	6
Tabelle 2: Mobilitätsstatus; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023).....	8

## Abkürzungsverzeichnis

CYP2D6	Cytochrom-P450 Typ 2D6
EMs	schnelle Metabolisierer (Extensive Metabolisers)
ERT	Enzyersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy)
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GD1/3	Morbus Gaucher Typ 1 / Typ 3
HBP	Hauptbehandlungsphase
IMs	intermediäre Metabolisierer (Intermediate Metabolisers)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
LBP	Langzeitbehandlungsphase
N	Anzahl
PMS	langsame Metabolisierer (Poor Metabolisers)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SRT	Substratreduktionstherapie
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Kinder und Jugendliche mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1), im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 15$  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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 20.12.2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die zulassungsbegründende Studie ELIKIDS (EFC13738) für die Nutzenbewertung herangezogen, eine 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 Nutzenbewertung wurde am 1. April 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 05.05.2025 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen der Stellungnahme führte der pU zur Operationalisierung des Endpunkts „Mobilität“ aus. Vor diesem Hintergrund hat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zu dem Endpunkt „Mobilität“ gebeten.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die im Herstellerdossier enthaltenen Analysen zum Endpunkt „Mobilität“ aus Transparenzgründen dargestellt und der Endpunkt auf Grundlage der im Stellungnahmeverfahren angegebenen Informationen erneut bewertet.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Eliglustat wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Stellungnahme des pU vom 17.04.2025 [1,3]
- Dossier des pU zu Eliglustat [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ELIKIDS (EFC13738) [4,5,6]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Verzerrungspotential

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

### 4.2 Studiencharakteristika

In Tabelle 8 der Nutzenbewertung wurden die prozentualen Angaben zur Langzeitbehandlungsphase (zu „LBP abgeschlossen“, „LBP vorzeitig dauerhaft abgebrochen“, „LBP laufend“ und „Dauerhafter Abbruch [...] in der LBP“) auf die Personen bezogen, welche die Hauptbehandlungsphase (HBP) abgeschlossen hatten. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind jedoch insbesondere die prozentualen Angaben bezogen auf die „Intention to Treat“ (ITT), bzw. das Full Analysis Set (FAS), relevant und werden daher im Folgenden entsprechend angepasst dargestellt.

*Tabelle 1: Allgemeine Angaben; Studie ELIKIDS (Datenschnitt: 21.06.2023)*

<b>Studie ELIKIDS Allgemeine Angaben</b>	<b>Eliglustat N = 51</b>
Sicherheitspopulation, n (%) <sup>1)</sup> FAS, n (%) <sup>2)</sup>	51 (100) 51 (100)
HBP abgeschlossen, n (%) unter primärer Behandlung mit Eliglustat-Monotherapie unter Rettungstherapie Schritt 1 unter Rettungstherapie Schritt 2	48 (94,1) 46 (90,2) 2 (3,9) 0
HBP vorzeitig dauerhaft abgebrochen, n (%) unter primärer Behandlung mit Eliglustat-Monotherapie unter Rettungstherapie Schritt 1 unter Rettungstherapie Schritt 2	3 (5,9) <sup>3)</sup> 2 (3,9) 1 (2,0) 0
Dauerhafter Abbruch der Eliglustat-Monotherapie in der HBP, n (%) Aufgrund von: UE Andere	5 (9,8) <sup>4)</sup> 4 (7,8) 1 (2,0)
Dauerhafter Abbruch der Imiglucerase-Rettungstherapie in der HBP, n (%) Aufgrund von: Mangelnde Wirksamkeit	1 (2,0) 1 (2,0)
LBP abgeschlossen, n (%) unter primärer Behandlung mit Eliglustat-Monotherapie unter Rettungstherapie Schritt 1 unter Rettungstherapie Schritt 2	38 (74,5) <sup>5)</sup> 36 (70,6) <sup>5)</sup> 2 (3,9) <sup>5)</sup> 0
LBP vorzeitig dauerhaft abgebrochen, n (%) unter primärer Behandlung mit Eliglustat-Monotherapie unter Rettungstherapie Schritt 1 unter Rettungstherapie Schritt 2	1 (2,0) <sup>5)6)</sup> 0 1 (2,0) <sup>5)</sup> 0
LBP laufend, n (%) unter primärer Behandlung mit Eliglustat-Monotherapie unter Rettungstherapie Schritt 1 unter Rettungstherapie Schritt 2	9 (17,6) <sup>5)</sup> 7 (13,7) <sup>5)</sup> 2 (3,9) <sup>5)</sup> 0

<b>Studie ELIKIDS Allgemeine Angaben</b>	<b>Eliglustat N = 51</b>
Dauerhafter Abbruch der Eliglustat-Monotherapie in der LBP, n (%)	3 (5,9) <sup>5)7)</sup>
Aufgrund von:	
UE	3 (5,9) <sup>5)</sup>
Andere	0
Dauerhafter Abbruch der Imiglucerase-Rettungstherapie in der LBP, n (%)	1 (2,0) <sup>5)</sup>
Aufgrund von:	
Mangelnde Wirksamkeit	1 (2,0) <sup>5)</sup>
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max) <sup>8)</sup>	105,9 (39; 209)
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)	k. A.

<sup>1)</sup> Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Teilnehmende werden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.

<sup>2)</sup> Entspricht der Sicherheitspopulation.

<sup>3)</sup> Zum Zeitpunkt des letzten Kontakts waren alle drei Personen am Leben.

<sup>4)</sup> 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.

<sup>5)</sup> Prozentangaben aus Eigenberechnung.

<sup>6)</sup> Zum Zeitpunkt des letzten Kontakts am Leben.

<sup>7)</sup> Die angegebene Anzahl der dauerhaften Eliglustat-Abbrecher 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.

<sup>8)</sup> 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.

### 4.3 Morbidität

#### Mobilität

Zur Erfassung des Mobilitätsstatus standen folgende Antwortmöglichkeiten zur Verfügung:

- 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.

Der pU reichte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens lediglich teilweise ergänzende Informationen ein. Zum Bezugszeitraum wurde erläutert, dass der aktuelle Mobilitätsstatus jeweils zum Zeitpunkt der Visite dokumentiert wurde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Kategorie „Bettlägerigkeit“ unter diesen Umständen nicht erfüllbar erscheint, da Patientinnen und Patienten, die tatsächlich bettlägerig sind, in der Regel nicht zur Visite ins Studienzentrum kommen könnten.

Bezüglich der Auswahl der Mobilitätskategorien bestehen weiterhin widersprüchliche Angaben: Während die Beschreibung der Operationalisierung in Modul 4 nahelegt, dass die Teilnehmenden ihren Mobilitätsstatus selbst angeben, heißt es in der schriftlichen Stellungnahme des pU, der Status

sei durch das Prüfpersonal erfragt und dokumentiert worden. Auch im Rahmen der mündlichen Anhörung konnte nicht abschließend geklärt werden, ob hierfür eine Fragestellung verwendet wurde und ob bzw. inwiefern diese standardisiert war (wie z. B. zur Zuhilfenahme einer orthopädischen Hilfe). Es bleibt demnach ebenfalls unklar, ob regelhaft eine Befragung der Betroffenen oder Erziehungsberechtigten stattgefunden hat oder das Prüfpersonal den Mobilitätsstatus eigenständig anhand einer Begutachtung einer Kategorie zugeordnet hat. Aufgrund der widersprüchlichen Angaben kann auch der Bezugszeitraum nicht abschließend geklärt werden. Insbesondere wenn den Teilnehmenden zwar eine Frage gestellt wurde, diese jedoch nicht standardisiert war, könnten Unterschiede in der Fragestellung zu variierenden Bezugszeiträumen und damit zu nicht vergleichbaren Antworten der Teilnehmenden geführt haben.

In der Nutzenbewertung wurde zudem kritisch angemerkt, dass Unklarheiten hinsichtlich der Erhebung bei altersbedingten Einschränkungen bestehen. Die Studie schloss Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren ein. Für den Fall, dass eine Frage gestellt wurde, bleibt unklar, ob jüngere Kinder bei der Beantwortung des Items Unterstützung durch einen Erziehungsberechtigten erhielten. Laut schriftlicher Stellungnahme des pU war durch die standardisierten, eindeutig unterscheidbaren Antwortmöglichkeiten eine objektive Einordnung durch das Prüfpersonal altersunabhängig möglich. Da jedoch nicht abschließend geklärt werden konnte, ob eine Selbst- oder Fremdeinschätzung erfolgte, bleibt weiterhin offen, inwiefern es altersabhängig zu Schwierigkeiten bei der Beantwortung hätte kommen können.

*Tabelle 2: Mobilitätsstatus; Studie ELIKIDS, FAS (Datenschnitt: 21.06.2023)*

<b>Studie ELIKIDS Mobilitätsstatus</b>	<b>Eliglustat N = 51 n (%)</b>
<i>Baseline</i>	
Uneingeschränkte Mobilität	51 (100)
Eingeschränkt beim Gehen	0
Gehen unter Zuhilfenahme einer orthopädischen Hilfe	0
Notwendigkeit eines Rollstuhls	0
Bettlägerigkeit	0
<i>Woche 52<sup>1)</sup></i>	
Uneingeschränkte Mobilität	50 (98,0)
Eingeschränkt beim Gehen	0
Gehen unter Zuhilfenahme einer orthopädischen Hilfe	0
Notwendigkeit eines Rollstuhls	1 (2,0) <sup>2)</sup>
Bettlägerigkeit	0
<i>Woche 104 (ergänzend)<sup>3)</sup></i>	
Uneingeschränkte Mobilität	36 (70,6)
Eingeschränkt beim Gehen	0
Gehen unter Zuhilfenahme einer orthopädischen Hilfe	0
Notwendigkeit eines Rollstuhls	0
Bettlägerigkeit	0

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

<sup>2)</sup> Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 benötigte eine Person aufgrund eines Sturzes mit Tibia- und Fibulafraktur kurzfristig einen Rollstuhl.

<sup>3)</sup> Es wurden nur die Patientinnen und Patienten in die Analysen einbezogen, die zu Woche 104 nicht-fehlende Werte aufwiesen. Zum vorliegenden Datenschnitt haben 38 Personen 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.

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen der Stellungnahme führte der pU zur Operationalisierung des Endpunkts „Mobilität“ aus. Vor diesem Hintergrund erfolgte eine Darstellung und Neubewertung der Ergebnisse zu dem Endpunkt „Mobilität“.

Zu Baseline wiesen alle Teilnehmenden einen uneingeschränkten Mobilitätsstatus auf. In Woche 52 benötigte eine Person einen Rollstuhl; laut Angaben des pU in Modul 4 war dies auf einen Sturz mit Tibia- und Fibulafraktur zurückzuführen und lediglich vorübergehend. Somit zeigen sich – vorbehaltlich der unklaren Operationalisierung – zu Woche 52 augenscheinlich keine wesentlichen Verschlechterungen der Mobilität infolge eines Wechsels auf eine Substratreduktionstherapie (SRT) mit Eliglustat nach Stabilisierung mittels ERT (Imiglucerase).

In der Gesamtschau bleibt die Operationalisierung des Endpunkts „Mobilität“ weiterhin nicht nachvollziehbar. Somit wird auch die Validität weiterhin als unklar bewertet.

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Eliglustat (D-1136), stenografisches Wortprotokoll [online]. Berlin (GER): G-BA; 05.05.2025. [Zugriff: 27.05.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1160/2025-05-05\\_Wortprotokoll\\_Eliglustat\\_D-1136.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1160/2025-05-05_Wortprotokoll_Eliglustat_D-1136.pdf).
2. **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 Enzymersatztherapie (enzyme replacement therapy, ERT) stabilisiert und CYP2D6 PMs, IMs oder EMs sind; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 20.12.2024. [Zugriff: 27.05.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8291/2024\\_12\\_20\\_Modul4B\\_Eliglustat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8291/2024_12_20_Modul4B_Eliglustat.pdf).
3. **Sanofi-Aventis Deutschland.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Eliglustat (Cerdelga) [unveröffentlicht]. 17.04.2025.
4. **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.
5. **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.
6. **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.