

IQWiG-Berichte – Nr. 310

**Eliglustat –  
Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G15-04  
Version: 1.0  
Stand: 23.06.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Eliglustat – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

01.04.2015

**Interne Auftragsnummer:**

G15-04

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Anibh Martin Das, Medizinische Hochschule, Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Anja Schwalm
- Andreas Gerber-Grote

**Schlagwörter:** Eliglustat, Gaucher-Krankheit, Nutzenbewertung

**Keywords:** Eliglustat, Gaucher Disease, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                    | Seite     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                                   | <b>iv</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                                  | <b>v</b>  |
| <b>1 Hintergrund.....</b>                                                                                                          | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Verlauf des Projekts.....</b>                                                                                               | <b>1</b>  |
| <b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs .....</b>                                                             | <b>2</b>  |
| <b>2 Nutzenbewertung .....</b>                                                                                                     | <b>3</b>  |
| <b>3 Kosten der Therapie .....</b>                                                                                                 | <b>4</b>  |
| <b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br/>        Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b> | <b>4</b>  |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                                                    | 4         |
| 3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                    | 4         |
| <b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche<br/>        Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b> | <b>7</b>  |
| 3.2.1 Behandlungsdauer .....                                                                                                       | 7         |
| 3.2.2 Verbrauch .....                                                                                                              | 7         |
| 3.2.3 Kosten.....                                                                                                                  | 7         |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....                                                                         | 7         |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten.....                                                                                                    | 8         |
| 3.2.6 Versorgungsanteile .....                                                                                                     | 8         |
| <b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....</b>                                                                                     | <b>9</b>  |
| <b>4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen<br/>    Unternehmers.....</b>                                 | <b>10</b> |
| <b>5 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>                                                                                 | <b>11</b> |
| <b>5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet.....</b>                                                                                      | <b>11</b> |
| <b>5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur<br/>        zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b> | <b>11</b> |
| <b>5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden<br/>        Patientengruppen .....</b>                     | <b>11</b> |
| <b>5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>                                                       | <b>12</b> |
| <b>5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>                                                               | <b>12</b> |
| <b>6 Literatur .....</b>                                                                                                           | <b>13</b> |
| <b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige) .....</b>                                       | <b>15</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                 | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Eliglustat .....                                | 8            |
| Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....                                  | 11           |
| Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient..... | 12           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                 |
|------------------|------------------------------------------------------------------|
| CYP2D6           | Cytochrom-P450 Typ 2D6                                           |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung                                  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                 |

## 1 Hintergrund

Eliglustat (Cerdelga) ist ein Medikament zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>2</sup> ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus stand der/die Berater/-in im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen zur Verfügung. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA) [1].

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

---

<sup>2</sup> Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung Morbus Gaucher stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation als erwachsene Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die in Bezug auf Cythochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame, intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind [2].

##### **3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der pU führt eine orientierende Recherche in MEDLINE sowie ergänzend eine Handsuche durch, um geeignete Quellen zur Prävalenz und Inzidenz des Morbus Gaucher Typ 1 zu ermitteln. Er gibt an, dass keine deutsche Studie zur Häufigkeit der Erkrankung identifiziert werden konnte, und stellt in einer Übersicht die Ergebnisse der identifizierten internationalen epidemiologischen Studien dar. Die Angaben des pU zur Prävalenz in Europa schwanken zwischen 0,67 pro 100 000 Einwohner (Angaben aus Spanien / Portugal) und 1,80 pro 100 000 Einwohner (Angaben aus Portugal) [3,4]. Weiterhin wurde das Orphanet als öffentliche Quelle hinzugezogen [5].

Zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation geht der pU in mehreren Schritten vor:

- Aus einer Publikation der Orphanet Berichtsreihe entnimmt er eine Prävalenzrate von 1 pro 100 000 Einwohner [5] und berechnet ca. 700 GKV-Versicherte mit Morbus Gaucher pro Jahr. Den Berechnungen zugrunde liegt eine Anzahl von 69 637 000 GKV-Versicherten im Jahr 2011. Dies schließt nach Aussagen des pU sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte Fälle ein.
- Im nächsten Schritt schätzt er die Anzahl diagnostizierter Patienten mit Morbus Gaucher. Grundlage bildet eine Analyse von Arzneimittelverordnungen (Imiglucerase, Velaglucerase alfa, Miglustat) zulasten der GKV im Zeitraum vom 01.04.2013 bis zum 31.03.2014 [6]. Die Stichprobe wurde im Rahmen des Patiententracking von Insight Health erhoben. In diese Analyse gehen zunächst auch Patienten ein, die mit Miglustat behandelt wurden. Bei den weiteren Berechnungen werden diese Patienten jedoch nicht berücksichtigt, u.a. aufgrund der schwierigen Abgrenzung zu mit Miglustat behandelten Patienten, die an Niemann-Pick-C-Erkrankung leiden. Des Weiteren geht der pU auf Basis „über Jahre gesammelter Markterfahrungen“ und unterstützt durch eine aktuelle europaweite Befragung von Patientenorganisationen [7] davon aus, dass kein deutscher Patient mit Morbus Gaucher Typ 1 mit Miglustat behandelt wird.

Er schätzt, dass 210 bis 235 GKV-Patienten wegen ihres Morbus Gaucher behandelt werden.

Zur Plausibilisierung verweist der pU auf die Ergebnisse der oben genannten Befragung, welche 335 Patienten mit Morbus Gaucher in Deutschland schätzt [7]. Des Weiteren benennt der pU den Arzneimittelatlas 2014, wonach 209 Personen als „behandelbare Patienten“ mit Morbus Gaucher Typ 1 im Jahr 2013 ausgewiesen werden [8, S. 74-86]. Die Differenz von ca. 450 Patienten zu der auf Grundlage der Prävalenzrate des Orphanets berechneten Anzahl stellt nach Angaben des pU die Dunkelziffer von nicht diagnostizierten Fällen dar. Aufgrund der zeitlich variablen Penetranz hätte sich bei einem Teil der Patienten mit Genotyp Morbus Gaucher der Phänotyp noch nicht herausgebildet. Weiterhin würden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung die Patienten nicht, falsch oder verspätet diagnostiziert [9].

- Anschließend berechnet der pU unter Zugrundelegung eines Anteils von 90 % die Anzahl der Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 [10,11].
- Danach schränkt er die Zielpopulation gemäß der Fachinformation auf erwachsene Patienten ein. Dabei nimmt der pU an, dass der Anteil der erwachsenen Bevölkerung von 81,8 % laut Statistischem Bundesamt [12] auf Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 übertragbar ist.
- Im letzten Schritt berechnet der pU basierend auf Publikationen von Hersberger et al. (2002) und Hafner et al. (2010) die Anzahl der Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 langsame (7 %), intermediäre oder schnelle (zusammen 89 %) Metabolisierer sind [13,14]. Der Anteil der ultraschnellen Metabolisierer beträgt 4 %.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation pro Jahr beziffert der pU mit 149 bis 166.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt werden separat ausgewiesen für die Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 langsame Metabolisierer bzw. intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind. Die konkrete Patientenzahl wird nicht angegeben. Aus den Angaben zu den Jahrestherapiekosten gesamt und den Jahrestherapiekosten pro Patient lässt sich ermitteln, dass von den 149 bis 166 Patienten 11 langsame Metabolisierer und 138 bis 155 intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die vom pU berechnete Patientenzahl ist rechnerisch nachvollziehbar. Das Vorgehen bei der Ermittlung der Zielpopulation weist jedoch einige Mängel auf. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen:

Die Angaben des pU zur Prävalenz sind nicht vollständig nachvollziehbar. Beispielsweise bezieht sich die angegebene Rate von 1,8 pro 100 000 Einwohner nicht auf Portugal, sondern auf Australien. Die entsprechende Rate für Portugal liegt bei 1,4 pro 100 000 Einwohner [4].

Der pU schränkt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf diagnostizierte Patienten mit Morbus Gaucher ein. Grundlage bildet die oben beschriebene Analyse von Arzneimittelverordnungen. Das methodische Vorgehen dieser Analyse ist auf Basis der beigefügten Quellen nicht vollständig nachvollziehbar. Die Ergebnisse aus der Stichprobe wurden auf der Grundlage des Verhältnisses der Anzahl der Verordnungen in der Gesamtpopulation zur Anzahl der Verordnungen in der Stichprobe auf Deutschland hochgerechnet [6]. Sowohl das Vorgehen bei der Stichprobenziehung als auch die Quelle der Anzahl der Verordnungen in der Gesamtpopulation bleiben unklar. Weiterhin ist eine Hochrechnung auf Basis der Anzahl der Gesamtverordnungen nicht adäquat, da unterschiedliche Packungsgrößen oder Wirkstärken unberücksichtigt bleiben.

Auch wenn im Bericht „Prävalenz seltener Krankheiten: Bibliografische Angaben“ [5] keine Angaben zur Frage gemacht werden, ob sich die Prävalenzrate des Orphanets auf diagnostizierte und nicht diagnostizierte Fälle bezieht, ist aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen epidemiologischen Studien davon auszugehen, dass beide Fälle auftreten können. Daher kann die Vermutung des pU einer Dunkelziffer von 450 Patienten nicht nachvollzogen werden.

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind aufgrund der oben beschriebenen Mängel als unsicher anzusehen. Sie können lediglich als Untergrenze für die Zahl der GKV-Patienten herangezogen werden. Die tatsächliche Anzahl kann höher liegen.

Die vom pU durchgeführte orientierende Recherche in MEDLINE nach Quellen zur Häufigkeit der Erkrankung ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Für die Berechnung der Obergrenze kann jedoch die vom pU angegebene Prävalenzrate aus der Publikation des Orphanets herangezogen werden [5]. Allerdings ist auch diese mit Unsicherheit behaftet. Die Angaben aus Orphanet basieren zwar auf systematischen Literaturrecherchen zur Abschätzung der Prävalenzraten seltener Krankheiten in Europa, enthalten aber keine Angaben über den Veröffentlichungszeitraum der eingeschlossenen Studien. Die Autorinnen und Autoren von Orphanet weisen insbesondere darauf hin, dass eine Bewertung der Validität der publizierten Studien nicht erfolgt [5].

Unter Berücksichtigung einer Prävalenzrate von 1 pro 100 000 Einwohner [5] und ausgehend von einer Anzahl von 69 861 000 GKV-Versicherten im Jahr 2013 [15] ergeben sich 699 Patienten mit Morbus Gaucher in Deutschland. Bei Zugrundelegung der weiteren Annahmen des pU zu den Anteilen von Patienten mit Typ 1, Erwachsener und der Metabolisierertypen, lässt sich eine Anzahl von 494 Patienten ermitteln.

Die Anzahl der GKV-Patienten pro Jahr liegt somit zwischen 149 und 494. Davon sind 11 bis 36 Patienten in Bezug auf CYP2D6 langsame Metabolisierer (7 %), und 138 bis 458 Patienten intermediäre oder schnelle Metabolisierer (89 %).

Die Angaben sind jedoch aufgrund der beschriebenen methodischen Mängel und der Qualität der im Dossier verfügbaren epidemiologischen Daten als unsicher anzusehen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU geht von konstanten Prävalenz- und Inzidenzraten aus, da Morbus Gaucher von Änderungen der Umwelt nicht beeinflusst würde und die Geburten- und Sterberaten in den nächsten 5 Jahren nahezu konstant verlaufen würden.

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Neben den Kosten von Eliglustat stellt der pU zusätzlich die Kosten der Therapiealternativen Imiglucerase und Velaglucerase alfa dar. Da dem vorliegenden Dossier keine zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde liegt, werden diese Angaben nicht bewertet.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Für die Behandlungsdauer der Therapie mit Eliglustat geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angabe entspricht der Angabe der Fachinformation [2].

### **3.2.2 Verbrauch**

Den Verbrauch gibt der pU mit 84 mg 2-mal täglich für intermediäre und schnelle Metabolisierer und mit 84 mg 1-mal täglich für langsame Metabolisierer an. Diese Angaben entsprechen den Angaben der Fachinformation [2].

### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Eliglustat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2015 wieder.

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 104 527,45 € für eine Packung mit 196 Tabletten.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind im Wesentlichen nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [2].

Gemäß der Fachinformation werden Kosten berücksichtigt für die Durchführung des CYP2D6-Tests vor Therapiebeginn zur Bestimmung des Metabolisierertyps. Für die Kostenberechnung werden die Preise eines Labors herangezogen [16]. Aus dieser Vorgehensweise des pU ergibt sich eine Unsicherheit in der Kostenberechnung, da die Preise anderer Labors (z. B. universitärer vs. privater Labors) erheblich differieren können.

Die vom pU angegebenen jährlichen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient liegen zwischen 322,71 € und 741,71 €.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Eliglustat mit 194 978,48 € bis 390 053,13 €. Diese Angaben sind im Wesentlichen plausibel.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt werden separat ausgewiesen für die Patienten, die in Bezug auf CYP2D6 langsame Metabolisierer bzw. intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind. Die konkrete Patientenzahl wird nicht angegeben, lässt sich aber aus den Angaben zu den Jahrestherapiekosten gesamt und den Jahrestherapiekosten pro Patient ermitteln.

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Eliglustat

| Wirkstoff-<br>gruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Bezeichnung der<br>Patientengruppe                                                                                                                                      | gemäß Modul 3 (pU)                            |                                                                         | gemäß IQWiG                                   |                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                         | Jahrestherapie-<br>kosten pro<br>Patient in € | Jahrestherapie-<br>kosten GKV<br>insgesamt in €                         | Jahresthera-<br>piekosten pro<br>Patient in € | Jahrestherapie-<br>kosten GKV<br>insgesamt in €                         |
| Eliglustat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Erwachsene Pati-<br>enten mit Morbus<br>Gaucher Typ 1,<br>die in Bezug auf<br>CYP2D6 lang-<br>same, intermedi-<br>äre oder schnelle<br>Metabolisierer<br>sind<br>Davon: | 194 978,48–<br>390 053,13                     | 55 914 281,00–<br>62 607 607,00 <sup>ab</sup><br>(149–166<br>Patienten) | 194 978,48–<br>390 053,13                     | 55 914 281,60–<br>185 678 641,10 <sup>b</sup><br>(149–494<br>Patienten) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ▪ langsame<br>Metabolisierer                                                                                                                                            | 194 978,48–<br>195 397,42                     | 2 144 763,00–<br>2 149 372,00<br>(11 Patienten <sup>a</sup> )           | 194 978,48–<br>195 397,42                     | 2 144 763,29–<br>7 034 307,14<br>(11–36 Patienten)                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ▪ intermediäre<br>oder schnelle<br>Metabolisierer                                                                                                                       | 389 634,19–<br>390 053,13                     | 53 769 518,00–<br>60 458 235,00<br>(138–155<br>Patienten <sup>a</sup> ) | 389 634,19–<br>390 053,13                     | 53 769 518,30–<br>178 644 333,96<br>(138–458<br>Patienten)              |
| a: eigene Berechnungen auf Basis der Angaben des pU<br>b: Summe ergibt sich aus den Jahrestherapiekosten für langsame Metabolisierer und den Jahrestherapiekosten für intermediäre oder schnelle Metabolisierer<br>CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer |                                                                                                                                                                         |                                               |                                                                         |                                               |                                                                         |

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Nach Aussagen des pU werden Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 in Deutschland derzeit mit Enzyersatztherapie behandelt. Er geht davon aus, dass im ersten Jahr nach der Zulassung ca. 10 bis 20 % und in den Folgejahren bis zu 50 % der Patienten ihre Therapie auf Eliglustat umstellen.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind als unsicher anzusehen, da u. a. die zugrunde liegende Analyse von Verwaltungsdaten methodisch nicht vollständig nachvollziehbar ist (z. B. Stichprobenziehung, Hochrechnung der Daten aus Deutschland).

Die vom pU angegebene Zahl von 149 kann als Untergrenze für die Zahl der GKV-Patienten herangezogen werden. Eigene Berechnungen auf Basis der Prävalenzangaben der Orphanet Berichtsreihe ergeben eine Obergrenze von 494 für die Behandlung infrage kommenden Patienten.

Die so ermittelte Anzahl der GKV-Patienten pro Jahr liegt zwischen 149 und 494. Die Angaben sind jedoch aufgrund methodischer Mängel und der Qualität der im Dossier verfügbaren epidemiologischen Daten als unsicher anzusehen.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Eliglustat sind im Wesentlichen plausibel.

#### **4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

## 5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Eliglustat ist für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 bestimmt, die in Bezug auf CYP2D6 langsame Metabolisierer, intermediäre Metabolisierer oder schnelle Metabolisierer sind [2].

### 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                           | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eliglustat                                                | Erwachsene Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die in Bezug auf CYP2D6 langsame, intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind<br>Davon: | 149–166 <sup>a</sup>                           | Die Angaben sind aufgrund methodischer Mängel als unsicher anzusehen. Die vom pU angegebene Zahl von 149 kann als Untergrenze für die Zahl der GKV-Patienten herangezogen werden.<br><br>Eigene Berechnungen auf Basis der vom pU vorgelegten Quellen ergeben eine Obergrenze von 494 GKV-Patienten pro Jahr. Davon sind 11 bis 36 Patienten in Bezug auf CYP2D6 langsame Metabolisierer und 149 bis 458 Patienten intermediäre oder schnelle Metabolisierer. Auch diese Angaben sind aufgrund der Qualität der im Dossier verfügbaren epidemiologischen Daten als unsicher anzusehen. |
|                                                           | ▪ langsame Metabolisierer                                                                                                                 | 11 <sup>b</sup>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                           | ▪ intermediäre oder schnelle Metabolisierer                                                                                               | 138–155 <sup>b</sup>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

a: Angabe des pU

b: eigene Berechnungen auf Basis der Angaben des pU

CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel)                                                                  | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                                                 | Jahrestherapiekosten pro Patient in € | Kommentar                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Eliglustat                                                                                                                 | Erwachsene Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1, die in Bezug auf CYP2D6 langsame, intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind | 194 978,48–390 053,13 <sup>a</sup>    | Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Eliglustat sind im Wesentlichen plausibel. |
|                                                                                                                            | ▪ langsame Metabolisierer                                                                                                       | 194 978,48–195 397,42 <sup>a</sup>    |                                                                                     |
|                                                                                                                            | ▪ intermediäre oder schnelle Metabolisierer                                                                                     | 389 634,19–390 053,13 <sup>a</sup>    |                                                                                     |
| a: Angabe des pU<br>CYP2D6: Cytochrom-P450 Typ 2D6; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer |                                                                                                                                 |                                       |                                                                                     |

#### 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 15.06.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).
2. Genzyme. Cerdelga 84 mg; Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
3. Giraldo P, Alfonso P, Irun P, Gort L, Chabas A, Vilageliu L et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 17.
4. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet 2003; 12(2): 87-92.
5. Orphanet. Prävalenzen seltener Krankheiten: bibliographische Angaben; aufgelistet nach absteigender Prävalenz oder Anzahl veröffentlichter Fälle [online]. 05.2014 [Zugriff: 10.06.2015]. (Orphanet Berichtsreihe: Prävalenzen seltener Krankheiten; Band Mai 2014, Nummer 2). URL: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_absteigender\\_Pravalenz\\_oder\\_Falle.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_absteigender_Pravalenz_oder_Falle.pdf).
6. Ecker + Ecker. Auswertung von Verordnungsdaten im Anwendungsgebiet Morbus Gaucher: Schätzung der Anzahl erwachsener GKV-Patienten mit Morbus Gaucher für das Nutzendossier von Eliglustat [unveröffentlicht]. 2014.
7. Znidar I, Collin-Histed T, Niemeyer P, Parkkinen J, Lauridsen AG, Zarina S et al. The European Gaucher Alliance: a survey of member patient organisations' activities, healthcare environments and concerns. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 134.
8. Höer A, Dathe K, Haustein R. Umsatzveränderungen in einzelnen Indikationsgruppen. In: Häussler B, Höer A, Hempel E (Ed). Arzneimittel-Atlas 2014: der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Berlin: Springer; 2014. S. 49-376.
9. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. Am J Hematol 2007; 82(8): 697-701.
10. Belmatoug N, Stirnemann J. Gaucher disease type 1: ORPHA77259 [online]. 02.2012 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=11102](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11102).
11. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol 2004; 41(Suppl 5): 4-14.

12. Statistisches Bundesamt. Datenreport 2013: ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland. Bonn: Bundeszentrale für Politische Bildung; 2013. (Datenreport; Band 2013).

URL:

[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2013.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2013.pdf?__blob=publicationFile).

13. Hafner V, Grün B, Markert C, Czock D, Mikus G, Haefeli WE. Arzneimittelinteraktionen. Der Internist 2010; 51(3): 359-370.

14. Hersberger M, Rentsch KM. Cytochrom P450 2D6: vom Genotyp zur Dosis-Anpassung. Schweizerisches Medizin-Forum 2002; 2(48): 1158-1161.

15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 03.2015 [Zugriff: 16.06.2015]. URL:

[http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Maerz\\_2015.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2015.pdf).

16. Anforderungsformular für pharmakogenetische Tests für das MVZ Labor Dr. Stein und Kollegen [online]. 26.10.2010 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: <http://www.maiwald-genetik.de/Untersuchungsauftrag-Pharmakogenetik.PDF>.

## Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name              | Frage 1 | Frage 2 /<br>Ergänzende<br>Frage | Frage 3 /<br>Ergänzende<br>Frage | Frage 4 /<br>Ergänzende<br>Frage | Frage 5 | Frage 6 |
|-------------------|---------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|---------|
| Das, Anibh Martin | ja      | ja / nein                        | ja / nein                        | ja / nein                        | ja      | nein    |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>3</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

<sup>3</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>3</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?