



## (21029) CERDELGA, sanofi-aventis (suisse) sa

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Juni 2022

#### 1 Zulassung Swissmedic

CERDELGA wurde von Swissmedic per 19. Februar 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Cerdelga ist für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 (GD1) bestimmt, die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (poor metabolisers, PMs), intermediäre Metabolisierer (intermediate metabolisers, IMs) oder schnelle Metabolisierer (extensive metabolisers, EMs) sind.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Der bei Morbus Gaucher vorliegende Gendefekt führt zu einer verminderten oder fehlenden Aktivität der Glukozerebrosidase. Dadurch wird der Abbau von Glukozerebrosiden zu Glukose und Zerebrosiden gehemmt. Dies führt zu einer Anhäufung und Speicherung der Glukozerebroside in den Lysosomen von Makrophagen, vor allem in Milz, Leber, Knochenmark und Lymphknoten (lysosomale Speicherkrankheit).

#### Wirkmechanismus

Eliglustat hemmt die Glukozerebrosid-Synthase und damit die Entstehung und Anreicherung dieser Substrate. Bei der Behandlung mit Eliglustat handelt es sich daher um eine sogenannte Substratreduktionstherapie (SRT).

#### Standard of Care

Die therapeutischen Ansätze für Morbus Gaucher beruhen auf der Infusion von rekombinanter Glukozerebrosidase in Form einer Enzymersatztherapie (ERT=enzyme replacement therapy) oder der Reduktion der Enzymsubstrate (SRT=substrate reduction therapy).

#### Studienlage

Es wurden 3 Studien eingereicht (mit jeweils einer primären Studiendauer und einer Verlängerung). Eine Phase-2-Studie NCT00358150 (an therapienaiven GD1-Patienten), die pivotalen Phase-3-Studie ENGAGE (ebenfalls an therapienaiven GD1-Patienten) und eine Phase-3-Studie ENCORE (an stabilisierten GD1-Patienten).

**Studie 1 - ENGAGE – Mistry et al. Effect of Oral Eliglustat vs Placebo on Spleen Volume in Patients with Splenomegaly and Gaucher Disease Type 1: The ENGAGE Randomized Clinical Trial. JAMA.2015; 313 (7): 695-706**

Design: Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische klinische Studie der Phase III mit 40 behandlungsnaiven GD1-Patienten mit einer Splenomegalie plus Thrombozytopenie und/oder

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Anämie, primärer Analysezeitraum 9 Monate (NCT00891202)

Intervention: 1:1-Randomisierung Eliglustat (n=20) oder Placebo (n=20)

Eliglustat 50 mg oder 100 mg 2x täglich in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration

Primärer Endpunkt: Prozentuale Veränderung des Milzvolumens in Woche 39 gegenüber dem Ausgangswert: Das mittlere Milzvolumen sank in der Eliglustat-Gruppe um 27.77 %, in der Placebo-Gruppe stieg es um 2.26%. Daraus ergibt sich eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen von -30.0% [95%CI: -36.82 bis -23.24] p<0.001).

Sekundäre Endpunkte:

- Die absolute Änderung des Hämoglobinspiegels vom Ausgangswert gegenüber dem Wert in Woche 39 betrug für CERDELGA 1.22 gegenüber Placebo [95%CI: 0.57 bis 1.88] p=0.0006
- Die prozentuale Änderung des Lebervolumens vom Ausgangswert gegenüber dem Wert in Woche 39 betrug für CERDELGA -6.64 gegenüber Placebo [95%CI: -11.37 bis -1.91] p=0.0072.
- Die prozentuale Änderung der Thrombozytenzahl vom Ausgangswert gegenüber dem Wert in Woche 39 betrug für CERDELGA 41.06 gegenüber Placebo [95%CI: 23.95 bis 58.17] p<0.0001

Alle Endpunkte zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung für CERDELGA in Woche 39 gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert versus Placebo.

Explorative Endpunkte:

Bezüglich Erschöpfung wurde ein geringer, aber statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil für Eliglustat gegenüber Placebo gezeigt. Betreffend Knochenschmerzen konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. In punkto Lebensqualität zeigte sich kein signifikanter Unterschied, nur auf einer von acht Subskalen wurde ein signifikanter Unterschied gezeigt.

**Studie 2 - ENGAGE – Mistry et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial**

**Design: Offene Verlängerungsphase der ENGAGE-Studie, in der alle Patienten mit Eliglustat behandelt wurden.**

Intervention: Eliglustat (n=39) 50 mg oder 100 mg oder 150 mg 2x täglich in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration

Primäre Endpunkte:

Es zeigten sich signifikante Verbesserungen der viszeralen (Leber- und Milzvolumen) und hämatologischen Krankheitsparameter (Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl).

Veränderung nach 18 Monaten gegenüber dem Ausgangswert:

- **absolute Veränderung des Hämoglobinspiegels:** Der Hämoglobinspiegel stieg bei den Patienten, die während der verblindeten Phase Eliglustat erhielten, auf 0.76 g/dL nach 9-monatiger Therapie. Bei den Patienten, die zuerst Placebo erhielten, stieg er auf 0.79 g/dL.
- **mittlere Erhöhung der Thrombozytenzahl:** Die Thrombozytenzahl stieg bei den Patienten, die während der verblindeten Phase Eliglustat erhielten, um bis zu 33 % nach 9-monatiger Therapie gegenüber dem Ausgangswert. Bei den Patienten, die zuerst Placebo erhielten, wurde sie um bis zu 40 % erhöht.
- **mittlere Verringerung des Milzvolumens:** Bei den Patienten, die während der verblindeten Phase Eliglustat erhielten, wurde das Milzvolumen kontinuierlich bis um 45 % im Monat 18 gegenüber dem Ausgangswert reduziert. Bei den Patienten, die zuerst Placebo erhielten, wurde das Milzvolumen um bis zu 31 % nach 9 Behandlungsmonaten reduziert.
- **mittlere Verringerung des Lebervolumens:** Das Lebervolumen wurde bei den Patienten, die während der verblindeten Phase Eliglustat erhielten, um bis zu 6 % nach 9-monatiger Therapie gegenüber dem Ausgangswert reduziert. Bei den Patienten, die zuerst Placebo erhielten, wurde es um bis zu 7% reduziert

**Studie 3 - Lukina et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (GENZ-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. Blood. 2010; 116(6): 893-899**

Design: Einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase II an 26 GD1-Patienten mit einer Splenomegalie plus Thrombozytopenie und/oder Anämie

Intervention: Eliglustat (n=26) 50 mg oder 100 mg 2x täglich in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration

Primärer Endpunkt: Zusammengesetzter Endpunkt: Vom Ausgangswert bis zur Woche 52 mussten in mindestens 2 der 3 wichtigsten Wirksamkeitsparameter eine Verbesserung erreicht werden: Verbesserungen wurden definiert als eine Reduzierung des Milzvolumens um mind. 15 % und eine Erhöhung des Hämoglobinspiegels um mind. 0.5 g/dl und der Thrombozytenzahl um 15 %.

- Reduktion des Milzvolumens in Woche 52 um 38.5 % (p<0.001)
- Reduktion des Lebervolumens in Woche 52 um 17.0 % (p<0.001)
- Anstieg des Hämoglobinspiegels in Woche 52 um 1.62 mg/dL (p<0.001)
- Anstieg der Thrombozytenzahl in Woche 52 um 40.3 % (p<0.001)

Der kombinierte Endpunkt wurde von 77 % der ITT-Patienten (20 von 26 [95%CI 58 %-89 %]) und 91% der abgeschlossenen Patienten (20 von 22 [95%CI 72 %-98 %]) erreicht.

**Studie 4 - Lukina et al. Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the Phase 2 trial. Am J Hematol. 2018; 1-10**

Design: Offene Langzeit-Verlängerungsphase der Phase II-Studie 304, in der alle Patienten mit Eliglustat behandelt wurden

Intervention: Eliglustat 50 mg, 100 mg oder 150 mg zweimal täglich

Primäre Endpunkte:

Veränderungen des mittleren Milzvolumens: Reduktion um 69 % (von  $16.8 \pm 9.5$  auf  $4.9 \pm 3.2$  MN).

Veränderung des mittleren Lebervolumens: Reduktion um 34 % (von  $1.7 \pm 0.5$  auf  $1.1 \pm 0.3$  MN)

Veränderung des Hämoglobinspiegels: Anstieg um  $2.2 \pm 1.7$  g/dL (von  $11.3 \pm 1.5$  auf  $13.5 \pm 1.2$  g/dL)

Veränderung der Thrombozytenzahl: Anstieg um 113 % (von  $67.7 \pm 21.2$  auf  $135.3 \pm 56.6 \times 10^9/L$ )

Über die Dauer der 8-jährigen Behandlungsphase zeigten sich anhaltende Verbesserungen der Organvolumina und der hämatologischen Parameter.

**Studie 5 ENCORE – Cox et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomized, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2015; 385: 2355-62**

Design: Offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische multinationale Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase III (GZGD02607)

Intervention: Eliglustat (n=103) versus Imiglucerase (n=54), Patienten mussten seit mind. 3 Jahren stabil sein unter ERT; Eliglustat: 50 mg, 100 mg oder 150 mg 2x täglich, in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration; Imiglucerase: 30-130 E/kg/Monat

Primärer Endpunkt: Kombiniertes Endpunkt: Prozentualer Anteil der Patienten, die innerhalb von 52 Wochen einen stabilen Gesundheitszustand zeigten (primärer Analysezeitraum). Die Stabilität musste in den folgenden Parametern gezeigt werden:

- Hämoglobinspiegel fällt gegenüber der Ausgangswerte nicht um mehr als 1.5 g/dl.
- Thrombozytenzahl fällt gegenüber der Ausgangswerte nicht um mehr als 25 %.
- Grösse der Milz (in MN) nimmt gegenüber der Ausgangswerte nicht um mehr als 25 % zu (nicht zutreffend bei totaler Splenektomie)

- Grösse der Leber (in MN) nimmt gegenüber der Ausgangswerte nicht um mehr als 20 % zu.

Der zusammengesetzte Endpunkt wurde bei 85 % der Patienten in der Eliglustat-Gruppe und 94 % in der Imiglucerase-Gruppe nach 52 Wochen Behandlung erreicht mit einer Differenz zwischen beiden Gruppen von -8.8 % [95%CI -17.6 bis 4.2].

Eliglustat erfüllte die Kriterien für die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Imiglucerase bei der Aufrechterhaltung der Stabilität hämatologischer und organischer Parameter.

#### Sekundäre Endpunkte:

- Prozentuale Änderung des Lebervolumens
- Prozentuale Änderung der Thrombozytenzahl
- Absolute Änderung des Hämoglobinspiegels
- T-Scores und Z-Scores für die Mineraleichte der Oberschenkelknochen und der Lendenwirbelsäule

92 % der Patienten der Eliglustat-Gruppe und 94 % der Imiglucerase-Gruppe zeigten stabile und normale hämatologische Veränderungen und Organvolumina nach 12 Monaten.

#### **Studie 6 ENCORE – Cox et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. Blood. 2017; 129 (17): 2375-2383**

Design: Offene Verlängerung der ENCORE-Studie, in der alle Patienten Eliglustat erhielten

Intervention: Eliglustat (n=139 für 2 Jahre; n=115 für 3 Jahre; n=46 für 4 Jahre) 50 mg, 100 mg oder 150 mg 2x täglich, in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration

Primärer Endpunkt: langfristige Sicherheit und Wirksamkeit: Die mittleren absoluten Werte für die Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl, Milzvolumen, Lebervolumen und die z-Werte für Lendenwirbelsäule und Oberschenkelknochen blieben über 4 Jahre stabil.

#### **Sicherheit / Verträglichkeit**

##### Nebenwirkungen

Gemäss Fachinformation (D): Die meisten Nebenwirkungen sind als leicht und vorübergehend einzustufen. Die unter CERDELGA am häufigsten berichtete Nebenwirkung ist Dyspepsie (bei etwa 6 % der Patienten). Ungefähr 2 % der in klinischen Studien mit CERDELGA behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft ab. Die in klinischen Studien am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung war eine Synkope (0.8 %). Alle Ereignisse standen mit prädisponierenden Risikofaktoren in Zusammenhang und schienen vasovagalen Ursprungs zu sein. Keines dieser Ereignisse führte zu einem Ausscheiden aus der Studie.

Gemäss Fachinformation (USA): Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 10 %) sind: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Schmerzen im Oberbauch [Daten aus der ENGAGE-Studie]

Daten aus der ENCORE-Studie:

Adverse Reaction	CERDELGA (N=106)	Imiglucerase (N=53)
	Patients n (%)	Patients n (%)
Fatigue	15 (14)	1 (2)
Headache	14 (13)	1 (2)
Nausea	13 (12)	0 (0)
Diarrhea	13 (12)	2 (4)
Back pain	13 (12)	3 (6)
Pain in extremity	12 (11)	1 (2)
Upper abdominal pain	11 (10)	0 (0)
Dizziness	9 (8)	0 (0)
Asthenia	9 (8)	0 (0)
Cough	7 (7)	2 (4)
Dyspepsia	7 (7)	1 (2)
Gastroesophageal reflux disease	7 (7)	0 (0)
Constipation	5 (5)	0 (0)
Palpitations	5 (5)	0 (0)
Rash	5 (5)	0 (0)

#### Bemerkung BAG:

Gemäss G-BA ergibt sich bezüglich der Sicherheit von CERDELGA ein hohes Verzerrungspotenzial in der ENCORE-Studie neben dem offenen Design daraus, dass die Patienten der Kontrollgruppe bereits seit durchschnittlich 10 Jahren mit ERT behandelt wurden.

#### Interaktionen

Eliglustat wird durch CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert. Daher gibt es eine Vielzahl an möglichen Interaktionen und dadurch einige Kontraindikationen

#### **Medizinische Leitlinien**

##### S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie:

Morbus Gaucher: „Eine Enzyersatztherapie mit Glukozerebrosidase i.v. steht zur Verfügung. Wegen der eingeschränkten Blut-Hirn-Schrankengängigkeit ist die Wirksamkeit beim Morbus Gaucher auf die nicht neuronopathische Form beschränkt. Hochdosistherapieansätze befinden sich für die adulte neuropathische Form in Erprobung. Bei der rasch progredienten infantilen neuropathischen Verlaufsform ist hinsichtlich der zerebralen Situation nicht mit einer Besserung zu rechnen. Die Kosten einer Enzyersatztherapie sind sehr hoch. Die Therapie sollte nur in ausgewiesenen und erfahrenen Zentren unter Monitoring des Erkrankungsverlaufs erfolgen.“

##### Uptodate (Apr 2022):

- Empfehlung: ERT mit Imiglucerase, Velaglucerase alfa oder Taliglucerase (nicht in Europa zugelassen) für alle symptomatischen Kinder und für Patienten mit schweren Manifestationen von nicht-neuronopathischem GD1 (Grad 1B). SRT mit Eliglustat ist eine geeignete Alternative für Erwachsene mit symptomatischer Erkrankung und geeignetem Metabolisierungs-Status.
- Empfehlung: ERT für Patienten mit neuronopathischer Typ-3-Krankheit und schweren viszeralen Symptomen (Grad 2B). Darüber hinaus wird ERT vorgeschlagen bei Risikopatienten mit neuronopathischem Typ 3 GD (GD3) aufgrund von Genotyp oder Familiengeschichte vor dem Auftreten neurologischer Zeichen oder Symptome (Klasse 2C). Es wird empfohlen, ERT nicht bei Patienten mit Typ-2-Krankheit zu verabreichen (Klasse 2C).

Gemäss Uptodate ist die SRT bei einigen erwachsenen Patienten eine Alternative zur Enzyersatztherapie (ERT). Eliglustat ist für einen breiteren Anwendungsbereich zugelassen als Miglustat.

##### European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD) (online 02.2020):

Die ERT ist nach wie vor die erste Wahl für Patienten mit mässiger bis schwerer Erkrankung. Für leicht betroffene Patienten oder solche mit minimalen persistierenden Symptomen nach einer ERT kann die orale SRT eine Alternative darstellen. Neue orale Alternativen werden derzeit entwickelt

## Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Folgende Arzneimittel stehen für die Behandlung von GD1 zur Verfügung:

### ERT (Standardtherapie)

- Imiglucerase (CEREZYME, ERT) ist seit 1999 in der Schweiz zugelassen und ohne Limitation auf der SL vorhanden.
- Velaglucerase alpha (VPRIV, ERT) ist seit 2011 in der Schweiz zugelassen und mit folgender Limitation auf der SL vorhanden: „Zur Langzeit-Enzyersatztherapie bei Patienten mit Gaucher-Krankheit des Typ1.“

### SRT

- Miglustat (ZAVESCA, SRT) ist seit 2004 in der Schweiz zugelassen und mit folgender Limitation auf der SL vorhanden: „Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Form des Morbus Gaucher Typ 1, für welche eine Enzymsubstitutionstherapie nicht möglich ist.“

Bezüglich Miglustat schreibt die EWGGD: „[...] However, compared to ERT, the effects of miglustat were slower to manifest and side effects including gastrointestinal disturbance and occasional peripheral neuropathy were noted. The drug has been used in patients with mild to moderate GD in who ERT was not possible.“

Zu Eliglustat schreibt die EWGGD: „[...] In a study of patients randomised to switch to eliglustat from ERT or continue with ERT, eliglustat was noninferior to imiglucerase in the composite endpoint of decreased hematologic measurements (hemoglobin and platelet count) and increased organ volume (spleen and liver). Eliglustat is metabolised through cytochrome p450 (CYP2D6) and therefore dosing must consider metabolizer status [...]“

Es existieren keine Vergleichsstudien zwischen CERDELGA und ZAVESCA und zwischen CERDELGA und VPRIV.

## Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In den vorliegenden Studien wurde mit CERDELGA eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich der ausgewählten Endpunkte (Milzvolumen, Hämoglobinspiegel, Lebertvolumen und Thrombozytenzahl) gegenüber dem Ausgangswert und versus Placebo gezeigt. Gegenüber CEREZYME war CERDELGA hinsichtlich des kombinierten Endpunktes nicht unterlegen.

Seit Anfang Mai 2021 wurde zudem das «international collaborative Gaucher group (ICGG) Gaucher Disease Registry» in der Schweiz implementiert. Das Register umfasst diverse klinische Parameter, welche einerseits ein Therapiemonitoring zulassen und andererseits – abhängig von der eingeschlossenen Patientenzahl auch Aussagen über die Wirkung unterschiedlicher Therapien möglich macht.

## 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Zugelassen durch Swissmedic sind für CERDELGA 84 mg:

- Packung à 14 Hartkapseln
- Packung à 56 Hartkapseln
- Packung à 196 Hartkapseln

Gesuch um SL-Aufnahme:

- Packung à 56 Hartkapseln

→ Eine Packung reicht für IM und EM 28 Tage.

→ Eine Packung reicht für PM 56 Tage.

In den vorliegenden klinischen Studien wurde CERDELGA unterschiedlich und abweichend von der beantragten Dosierung verwendet und zwar: 50 mg, 100 mg, 150 mg 2x täglich. Gemäss positivem vorläufigen Zulassungsbescheid ist eine Dosierung von 100 mg 2x täglich für IM und EM und 100 mg 1x täglich für PM vorgesehen. In der ENGAGE-Studie erhielten 15 % der Patienten 50 mg 2x täglich, in der ENCORE-Studie bekamen 20 % der Patienten 50 mg 2x täglich und 48 % der Patienten 150 mg 2x täglich. Diese Modalitäten sind mit der beantragten Dosierung nicht möglich. Gemäss Swissmedic ist die vorgesehene Dosierung von 100 mg ausreichend.

In Deutschland werden aktuell die Packungen à 56 und 196 Hartkapseln erstattet.

### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

EMA (20.11.2014): Das CHMP sieht in seinem «Assessment report for an initial marketing authorisation application» auf der Grundlage der vorgelegten Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für CERDELGA und empfiehlt daher die Erteilung der Zulassung. Das CHMP ist der Ansicht, dass die Aussage, dass Eliglustat der ERT (Imiglucerase) nicht unterlegen ist, nicht umfassend nachgewiesen wurde.

- Die nachgewiesene Überlegenheit gegenüber Placebo und die Erleichterung der Therapie durch eine orale Verabreichung (im Vergleich zu ERT) rechtfertigen die Einstufung von Eliglustat als Erstlinienbehandlung.
- Das Sicherheitsprofil wurde vom CHMP als akzeptabel angesehen.

CERDELGA ist nicht mit VPRIV vergleichbar.

### **Beurteilung ausländischer Institute**

G-BA (01.07.2015):

Durch die Zulassung mit einem Orphan Drug-Status gilt der medizinische Zusatznutzen bereits als belegt. Der G-BA hat das Ausmass des Zusatznutzens bewertet:

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

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

*„Der Vorteil der oralen Therapie mit CERDELGA bezüglich Lebensqualität gegenüber einer zweiwöchentlichen Infusion konnte in den Studien nicht bestätigt werden.*

*Die Veränderungen bezüglich Mobilität und Knochenschmerzen wurden nur in Einzelfällen beobachtet, da die Einschränkungen zu Beginn der Studien nur gering vorhanden waren.“*

HAS (21.10.2015):

*„SMR: important*

*ASMR: Compte tenu d'une efficacité non inférieure à l'imiglucérase évaluée sur une durée courte d'un an chez des patients stabilisés sous enzymothérapie, de son profil de tolérance et de ses précautions d'emploi (interactions médicamenteuses), CERDELGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'enzymothérapie substitutive de référence (CEREZYME, VPRIV).*

*Place dans la stratégie thérapeutique : CERDELGA représente une alternative par voie orale à l'enzymothérapie de substitution chez les patients adultes avec maladie de Gaucher de type 1. La décision de prescrire CERDELGA doit prendre en compte ses effets indésirables, la question de l'observance du traitement et le manque de recul sur son efficacité au long terme.“*

NICE (28.06.2017):

*„Eliglustat is recommended within its marketing authorisation for treating type 1 Gaucher disease, that is, for long-term treatment in adults who are cytochrome P450 2D6 poor, intermediate or extensive metabolisers. Eliglustat is only recommended when the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.“*

CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) (07.2017):

*„[...] recommends that eliglustat be reimbursed for the long-term treatment of adult patients with type 1 Gaucher disease who are CYP2D6 poor metabolizers, intermediate metabolizers, or extensive metabolizers, as determined by CYP2D6 genotype testing, if the following criterion and conditions are met:*

*Criterion:*

- *Eliglustat must not be administered concomitantly with enzyme replacement therapy (ERT) for type 1 Gaucher disease.*

*Conditions:*

- *Patient must be under the care of a clinician experienced in the diagnosis and management of Gaucher disease.*
- *Eliglustat should be reimbursed in a manner similar to that in which enzyme replacement therapies are reimbursed for type 1 Gaucher disease.*

*Drug plan cost should not exceed the cost of other treatments for Gaucher disease “*

### **Medizinischer Bedarf**

Seit etwa 20 Jahren wird die ERT als Erstlinientherapie beim Morbus Gaucher durchgeführt. Diese gilt als gut verträglich und sicher. Die ERT mit Imiglucerase (CEREZYME) hat sich als sehr effektiv erwiesen.

Auch Velaglucerase (VPRIV) und Taliglucerase (ELELYSO, in Europa nicht zugelassen) werden breit eingesetzt. Trotz des Erfolgs der ERT bei der Gaucher-Krankheit hat die Behandlung Grenzen. Zum Beispiel bei Erkrankungen des Skeletts und der Lunge, die trotz langfristiger Behandlung refraktär sein können. Ausserdem müssen ERT im Allgemeinen zweiwöchentlich als Infusion verabreicht werden. Als orale SRT steht Miglustat (ZAVESCA) seit 2004 in der Schweiz zur Verfügung. Aufgrund seiner geringen bis mittleren Wirksamkeit beim Morbus Gaucher und seiner erheblichen gastrointestinalen und neurologischen Nebenwirkungen ist es jedoch in der Schweiz und der EU nur als Zweitlinientherapie für Patienten zugelassen, die für ERT ungeeignet sind.

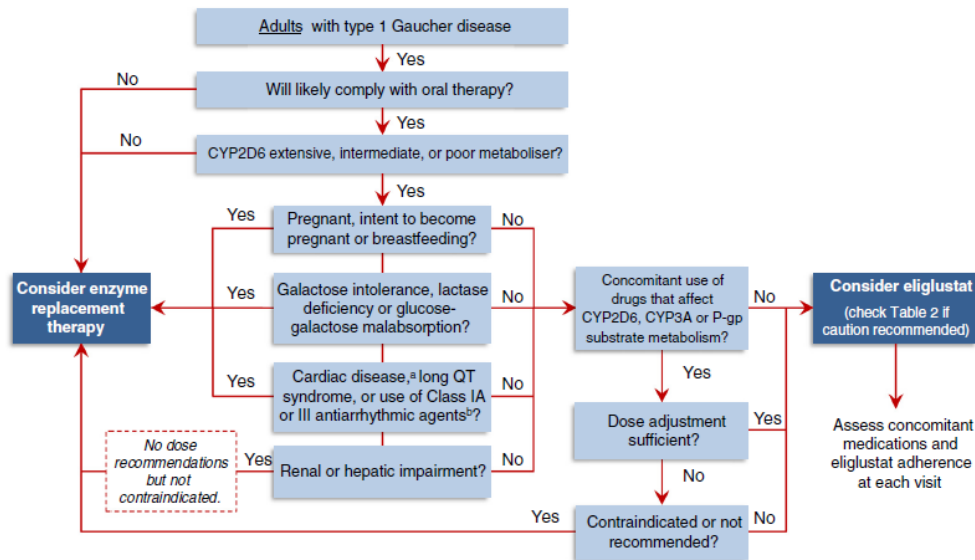
Gemäss Belmatoug et al.<sup>1</sup>:

*„Eliglustat ist chemisch im Gegensatz zu Miglustat ein Ceramid-Analogon und hemmt die UDP-Glucosylceramid-Synthase ohne die intestinalen Disaccharidasen zu hemmen. Dadurch sollen die häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen von Miglustat vermieden werden. Miglustat erreicht eine signifikante Konzentration im Gehirn, ist aber bei neuronopathischer Gaucher-Krankheit nicht wirksam und kann bei Typ-1-Gaucher-Krankheit neurologische Nebenwirkungen verursachen. Der Multidrug-Transporter Pgp-1 verhindert die Ansammlung von Eliglustat im Gehirn verhindert und somit diese Nebenwirkungen. Eliglustat zeigt eine breite Gewebeverteilung (zum Beispiel in Knochen und Lunge) und kann daher wirksam sein bei Patienten, für die eine ERT nicht zugänglich ist. Die orale Verabreichung von Eliglustat bietet Vorteile für die Patienten im Vergleich zu herkömmlichen intravenösen Infusionen der ERT (im Allgemeinen alle 2 Wochen), beispielsweise in der Vereinbarkeit der Therapie mit Job und Familie und eine Verbesserung der Lebensqualität. “*

---

<sup>1</sup> Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. Eur J Intern Med. 2017 Jan;37:25-32





<sup>a</sup> Congestive heart failure, recent acute myocardial infarction, bradycardia, heart block, ventricular arrhythmia.  
<sup>b</sup> Class IA (e.g. quinidine) and Class III (e.g. amiodarone, sotalol)

Fig. 1. Algorithm for eliglustat eligibility in adults with type 1 Gaucher disease.

Abbildung 1; Therapiealgorithmus gem. Belmatoug et al.

#### Revue Precire (04.2016):

Erste Wahl für GD1-Patienten: Imiglucerase. In den Fällen, in denen Imiglucerase nicht eingesetzt werden kann (beispielsweise aufgrund einer Hypersensibilität, bei leichter oder moderater Krankheit), sollte Miglustat in Betracht gezogen werden. Es konnte für Eliglustat weder ein Vorteil gegenüber Imiglucerase gezeigt werden noch eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit. Es konnte auch kein Vorteil gegenüber Miglustat gezeigt werden. Es existiert kein direkter Vergleich zwischen Eliglustat und Miglustat.

#### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als erfüllt.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit folgender Limitierung:

„Zur Monotherapie bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit gesicherter Diagnose eines Morbus Gaucher Typ I, die in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6) langsame Metabolisierer (poor metabolizers, PMs), intermediäre Metabolisierer (intermediate metabolizers, IMs) oder schnelle Metabolisierer (extensive metabolizers, EMs) sind. Kein Einsatz bei ultraschnellen Metabolisierern oder unklarem Metabolisierungsstatus in Bezug auf Cytochrom-P450 Typ 2D6 (CYP2D6).“

Die Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus muss vor der Therapie mit einer validierten Testmethode erfolgen. Die Kosten für den Test werden von sanofi-aventis (suisse) sa übernommen.

Die Erstverordnung darf nur durch ein auf hereditäre Stoffwechselerkrankungen spezialisiertes Zentrum oder einen Facharzt/eine Fachärztin mit Erfahrung auf dem Gebiet von hereditären Stoffwechselerkrankungen erfolgen. Alle sechs Monate ist eine Kontrolluntersuchung durch das o.a. Zentrum oder den/die o. a. Facharzt/Fachärztin durchzuführen.

CERDELGA darf nicht mit anderen für die Indikation Morbus Gaucher zugelassenen Medikamente kombiniert werden.

Der Behandelnde Arzt ist verpflichtet, Patienten unter Cerdelga-Behandlung laufend im International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Registry (clinicaltrials.gov NCT00358943, <https://regis->

[trynxt.com](http://trynxt.com)) zu erfassen. Sofern ein Patient keine Einwilligung zur Erfassung seiner Daten in das Register gibt, muss dies ausgewiesen werden. “

- mit folgenden Auflagen:
  - Die mit CERDELGA behandelten Patienten sollten in einem Register erfasst werden. Die ZulassungsinhaberIn hat die Auflage zu überprüfen und das BAG bis zur nächsten Überprüfung der Aufnahmebedingungen zu informieren, ob die Auflage von den behandelnden Ärzten erfüllt wird.
  - (21029) CERDELGA muss per 01. Juni 2022 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die ZulassungsinhaberIn informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.
- aufgrund des folgenden TQV für CERDELGA Hartkaps, 84mg, 56 Stk:

Präparat	Form, Stärke, Packung	FAP <sup>1</sup> [Fr.]	Dosierung <sup>2</sup>	Kurkosten (1 Tag) [Fr.]
CERDELGA	Kaps, 84mg, 56 Stk	32'231.28	2 x 84mg / T	1151.12
VPRIV	Trockensub, 400IE, 1 Durchstf	1'957.79	40IE / kg KG / 2 Wo	1'118.74
CEREZYME	Trockensub, 400IE, 1 Durchstf	1'647.04	40IE / kg KG / 2 Wo	941.17
TQV Niveau [Fr.]				1'029.95
<b>TQV Preis [Fr.]</b>				<b>28'838.60</b>

<sup>1</sup> gelisteter FAP [Fr.] per 01.05.2022

<sup>2</sup> ERTs: Nach Wirksamkeit gewichtete tägliche Dosierung bei Erwachsenen gem. Imiglucerase Average Dose des ICGG Register (2018-21) und Weinreb et al., 2021

- ohne Innovationszuschlag
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 05. Mai 2022, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.26/GBP, Fr. 0.1454/DKK und Fr. 0.1066/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP) [Fr.]
Kaps, 84mg, 56 Stk	21'330.81

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu einem Preis von:

	FAP	PP
Kaps, 84mg, 56 Stk	Fr. 25'084.71	Fr. 25'957.85