

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Cerliponase alfa (Neubewertung nach Fristablauf (Neuronale  
Ceroid-Lipofuszinose Typ 2))

Vom 15. Dezember 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cerliponase alfa (Brineura) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	17
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>19</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>19</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Cerliponase alfa eingesetzt werden können</b> .....	<b>22</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>22</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>22</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und

damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Cerliponase alfa ist der 1. Juli 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 30. Juni 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Cerliponase alfa zur Behandlung der Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-25) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Cerliponase alfa nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cerliponase alfa (Brineura) gemäß Fachinformation**

Brineura ist angezeigt zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1) -Mangel bezeichnet.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Dezember 2022):**

- siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cerliponase alfa wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1) -Mangel bezeichnet, liegt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

#### **Begründung:**

Im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren für den Wirkstoff Cerliponase alfa hat der G-BA den Beschluss vom 21. Dezember 2017 mit der Auflage befristet, dem G-BA nach Ablauf der Befristung Registerdaten für die in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelten Patienten, die finalen Daten der Studie 190-202, sowie Daten aus den Auflagen der EMA (Studie 190-504 und Studie 190-203) vorzulegen, um eine sicherere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) und auf Basis einer langfristigen Therapie mit Cerliponase alfa zu ermöglichen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung für den Wirkstoff Cerliponase alfa, den Befristungsaufgaben entsprechend, Daten folgender einarmiger Studien eingereicht: der Zulassungsstudie 190-201, der Verlängerungsstudie 190-202, der Studie 190-203 (Post-Authorization Efficacy Study), der Studie 190-504 (Post-Authorization Safety Study), der Studie 190-901 (externe Kontrollstudie zum natürlichen Krankheitsverlauf), sowie der Studie DEM CHILD RX (Registerstudie).

Zulassungsstudie 190-201/202: Bei der Studie 190-201 handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-I/II-Studie, die sich in zwei Phasen gliedert: In der ersten Phase fand eine Dosis-Eskalation (initial 30, 100 bzw. 300 mg Cerliponase alfa ICV alle 2 Wochen über jeweils mindestens 4 Wochen) statt, in der zweiten Phase wurde Cerliponase alfa in einer stabilen Dosierung von 300 mg ICV alle 2 Wochen für mindestens 48 Wochen verabreicht. Es wurden 24 Patientinnen und Patienten mit gesicherter CLN2-Diagnose eingeschlossen, die bei Studienbeginn ein Alter zwischen 3 und 15 Jahren und einen Score von 3 bis 6 auf der modifizierten Motor/Language (ML)-Skala und einen Score von mindestens 1 in jeder der beiden Domänen aufwiesen. Nach Abschluss der Studie 190-201 konnten die

Studienteilnehmenden in die offene, einarmige Extensionsstudie 190-202 wechseln. Alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population der Studie 190-201 (N = 23) gingen in die Studie 190-202 über (eine Person der Studie 190-201 zog die Einverständniserklärung nach einer Infusion zurück). In der Extensionsstudie wurden die Patientinnen und Patienten bis zu 240 Wochen mit Cerliponase alfa behandelt. Die Studien sind abgeschlossen.

Neben der Sicherheit war der primäre Endpunkt in den Studien 190-201/202 die Wirksamkeit von Cerliponase alfa gemessen mittels Hamburg-Motor/Language (HML)-Skala bzw. modifizierter Motor/Language (ML)-Skala im Vergleich zu einer unbehandelten externen Kontrollgruppe. Es wurden Ergebnisse zum finalen Datenschnitt der Verlängerungsstudie (als Studie 190-201/202 bezeichnet) vom 10. Dezember 2020 vorgelegt. Die mediane Behandlungsdauer ab Studien-Baseline betrug 286 Wochen (min; max: 0,1; 309,1).

Die Studie 190-201 wurde im Zeitraum September 2013 bis November 2015 in 5 Studienzentren in Deutschland, UK, USA und Italien durchgeführt, die Studie 190-202 im Zeitraum Februar 2015 bis Dezember 2020 in 4 Studienzentren in Deutschland, UK, USA, und Italien.

Studie 190-203 (PAES): Es handelt sich um eine offene, einarmige prospektive Phase-II-Interventionsstudie. Eingeschlossen wurden 14 Patientinnen und Patienten < 18 Jahren mit gesicherter CLN2-Diagnose und einem Score von 3 bis 6 auf der modifizierten ML-Skala. Die geplante Behandlungsdauer beträgt 144 Wochen.

Als primärer Endpunkt wird unter anderem die Verzögerung der Krankheitsprogression, erhoben mittels CLN2-ML-Skala, im Vergleich zu einer unbehandelten externen Kontrollgruppe erfasst. Es wurden Ergebnisse zum Interimsdatenschnitt vom 26. April 2020 bzw. für die Ergebnisse zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zum Interimsdatenschnitt vom 26. April 2021 vorgelegt. Die mediane Behandlungsdauer (Datenschnitt April 2020) betrug 141,9 Wochen (min; max: 64,4; 142,6).

Die Studie ist noch nicht abgeschlossen und wird seit Januar 2016 in 4 Studienzentren in Deutschland, UK, USA und Italien durchgeführt.

Studie 190-504 (PASS): Bei der Studie 190-504 handelt es sich um eine offene, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Die Studie dient der Nachverfolgung von Personen, die bereits zuvor (z. B. im Rahmen klinischer Studien) eine Behandlung mit Cerliponase alfa begonnen haben oder innerhalb von 60 Tagen nach Einschluss eine Behandlung mit Cerliponase alfa beginnen wollen. Eingeschlossen wurden 40 Patientinnen und Patienten mit gesicherter CLN2-Diagnose. 2 Personen wurden in die Studien aufgenommen aber nicht behandelt, daher umfasst die Sicherheitspopulation nur 38 statt 40 Personen. Die Untersuchungen und Behandlungen der Teilnehmenden sollen nach lokalem Standard durchgeführt und die Daten mindestens alle 6 Monate bis zu 10 Jahre lang erhoben werden.

Als primärer Endpunkt soll die Langzeitsicherheit von Cerliponase alfa untersucht werden. Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse zum Interimsdatenschnitt vom 26. April 2022 vorgelegt. Die mediane Beobachtungszeit vom Einschluss in die Studie bis zum Interimsdatenschnitt beträgt 0,9 Jahre (min; max: 0,0; 2,5), die mediane Behandlungsdauer mit Cerliponase alfa 4,1 Jahre (min; max: 1,1; 8,6). 36 Personen haben vor dem Einschluss in die Studie mit der Cerliponase alfa-Behandlung begonnen.

Die Studie ist noch nicht abgeschlossen und wird seit Oktober 2019 in 11 Zentren in Deutschland, Italien, Frankreich, Schweden, Dänemark, Niederlande und dem Vereinigten Königreich durchgeführt.

Studie 190-901: Für die Studie 190-901 wurden Datenauszüge mit unterschiedlichen Datenschnitten (siehe Abschnitt „indirekte Vergleiche“) aus dem DEM-CHILD-Register verwendet und ausgewertet, mit dem Hauptziel, den natürlichen Krankheitsverlauf bei einem größeren Patientenkollektiv ohne Behandlung mit Cerliponase alfa beschreiben und als externe Kontrolle nutzen zu können.

Die ursprüngliche Datenbank DEM CHILD ist eine fortlaufende, multizentrische, multinationale, klinische Datenbank mit Zentrum in Hamburg. In der Datenbank werden klinische, Labor- und bildgebende Daten sowie Informationen zur Entwicklung von Personen mit NCL (u. a. CLN2) erfasst. Das DEM-CHILD-Register enthält Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung aus 2 Krankenhäusern in Hamburg und Verona.

Studie DEM CHILD RX: Seit der Zulassung im Jahr 2017 werden innerhalb des DEM-CHILD-Registers Daten von mit Cerliponase alfa behandelten Personen erfasst. Zusätzlich sind mit Cerliponase alfa behandelte Personen des „Compassionate Use Program“ von 2016 enthalten.

In das Register wurden 52 in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelte Personen eingeschlossen. 23 dieser Personen wurden in klinischen Studien mit Cerliponase alfa behandelt, 29 Personen begannen die Behandlung mit Cerliponase alfa außerhalb von klinischen Studien (im Rahmen der Zulassung oder im Rahmen des „Compassionate Use Program“). Von diesen 29 wurden 24 Patientinnen und Patienten mit bestätigter CLN2-Diagnose, die eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monate (d. h. mind. 2 Untersuchungen anhand der HML-Skala) bis Dezember 2020 und mindestens zwei Bewertungen auf der ML-Skala mit Werten zwischen 1 und 6 im Abstand von mindestens 6 Monaten aufwiesen, in die Studie DEM CHILD RX eingeschlossen. Für 5 Personen lagen weniger als 6 Monate Follow-up Daten vor. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer als nicht auswertbar eingestuft.

Das Hauptziel der Registerstudie war es, den Behandlungseffekt von Cerliponase alfa im deutschen Versorgungskontext zu analysieren. Als Endpunkte wurden u.a. das Gesamtüberleben und die Krankheitsprogression gemessen mittels HML-Skala erfasst. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse mit Datenschnitt vom Dezember 2020 vorgelegt. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 78 Wochen (min; max: 22,4; 218,6).

Anhand der Registerdaten zum Krankheitsverlauf sollte die Wirksamkeit von Cerliponase alfa (DEM-CHILD-RX-Population) innerhalb eines indirekten Vergleichs zur externen Kontrolle (unbehandelte Personen in DEM-CHILD) untersucht werden.

Der Einschluss der Patientinnen und Patienten fand im Zeitraum 2016 bis Dezember 2020 in Hamburg statt.

#### *Indirekte Vergleiche*

Der pharmazeutische Unternehmer reicht mit dem aktuellen Dossier indirekte Vergleiche ohne Brückenkompator für die Interventionsstudien 190-201/202 (Datenschnitt 30.11.2015 und finaler Datenschnitt 10.12.2020), und 190-203 (Interimsdatenschnitt 26.04.2020), sowie

für die Registerstudie DEM CHILD (Datenschnitt Dezember 2020) ein. Als externe Kontrolle für die Interventionsstudien wird die Studie 190-901 (natürlicher Krankheitsverlauf) verwendet.

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird im vorliegenden Verfahren der finale Datenschnitt der Studie 190-201/202 (mediane Beobachtungsdauer 286 Wochen) herangezogen. Alle Personen der ITT-Population der Studie 190-201 gingen in die Studie 190-202 über.

Aus der Studie 190-901 wurde anhand unterschiedlicher Datenschnitte („Update“) und zusätzlich anhand unterschiedlicher Filterkriterien eine Population „Natural History (NH) - Update 2“ (Datenschnitt August 2016) als externer Vergleich für die Studie 190-203 und eine Population „NH-Update 3“ (Datenschnitt Februar 2021) als externer Vergleich für die Studie 190-201/202 und DEM CHILD RX verwendet.

Die Filterkriterien für die NH-Update 2 Population als externer Vergleich für die Studie 190-203 waren folgende: „mindestens ein HML-Score  $\geq 3$ “ und „mindestens zwei HML-Scores zwischen 1 und 6 und im Abstand von mind. 6 Monaten“.

Für die NH-Update 3 Population als externer Vergleich für die Studie 190-201/202 wurden die Filterkriterien „mindestens ein HML-Score  $\geq 3$  im Alter  $\geq 36$  Monate“ und „mindestens zwei HML-Scores zwischen 1 und 5 und im Abstand von mind. 6 Monaten“ angewendet. Ausgeschlossen wurde zudem ein Zwilling und 7 Personen, die an der Studie 190-201/202 teilnahmen. Die Filterkriterien wurden in Orientierung an den Ein- und Ausschlusskriterien der Interventionsstudien angewendet.

Für den externen Vergleich für die DEM CHILD RX wurden das Filterkriterium „mindestens zwei HML-Scores zwischen 1 und 6 und im Abstand von mind. 6 Monaten“ angewendet, ausgeschlossen wurden zudem 2 Personen, die zu DEM CHILD RX wechselten. Nach Anwendung der Filterkriterien gingen 77 % (n=53) bzw. 61 % (n=42) und 75 % (n=52) der Studie 190-901 (N = 69) in die auswertbaren Patientengruppen NH-Update 2 bzw. NH-Update 3 (externer Vergleich für Studie 190-201/202 und für Studie DEM CHILD RX) ein.

Für die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator wurde ein Matching mit 2 (gleicher ML/HML Score zu Baseline, Altersunterschied  $\leq 12$  Monate jeweils zu Baseline) und mit 3 Kriterien (gleicher ML/HML Score zu Baseline, Altersunterschied  $\leq 3$  Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C $\rightarrow$ T, c.509.1G $\rightarrow$ C)) durchgeführt. Für den indirekten Vergleich des finalen Datenschnitts der Studie 190-201/202 wurde a priori ein 1:1 Matching mit 3 Kriterien festgelegt. Da der Einfluss des Genotyps auf den Verlauf der Erkrankung unklar ist und sich die Analysepopulation durch die Berücksichtigung des Genotyps als Matchingfaktor reduziert, wird die post-hoc Analyse mit einem Matching mit 2 Kriterien als relevanter erachtet und im Beschluss dargestellt. Für den indirekten Vergleich zu Studie 190-203 wurde kein Matching mit 2 Kriterien vorgelegt, sondern a priori ein 1:3-Matching mit 3 Kriterien festgelegt und durchgeführt.

Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Auswertung anhand des vollständigen Datensets ohne Matching (naiver indirekter Vergleich) durchgeführt. Da für diese Auswertung keine Angleichung der Interventions- und Kontrollpopulationen vorgenommen wurde, wird sie gegenüber der Auswertung auf Basis der gematchten Populationen als nachrangig angesehen und auf eine Darstellung im Beschluss verzichtet.

Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen der Studie DEM-CHILD RX und der 190-901 NH3 Population wurde eine 1:1 Matching mit 2 Kriterien vorgenommen.

#### *Unsicherheiten der indirekten Vergleiche*

Das DEM-CHILD-Register ist die bisher größte Datenbank internationaler Patientendaten der CLN2 Erkrankung. Es wurden sowohl mit Cerliponase alfa behandelte und unbehandelte Personen in den beiden Studienzentren Hamburg und Verona erfasst. Seit der Markteinführung von Cerliponase alfa im Jahr 2017 haben nahezu alle noch lebenden CLN2-Patienten des DEM-CHILD Registers Cerliponase alfa erhalten. Es kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit möglicherweise die zur Verfügung stehenden Daten aus lediglich zwei Zentren des DEM-CHILD-Registers und die Auswahl der auswertbaren Populationen aus der Studie 190-901, sowie die Auswahl der auswertbaren Population der im Register DEM CHILD außerhalb von klinischen Studien mit Cerliponase behandelten Personen zu Selektionseffekten geführt hat. Laut schriftlicher Stellungnahme lagen dem pharmazeutischen Unternehmer nur Daten für die beschriebene auswertbare Population (DEM CHILD RX Datensatz) vor.

Die klinischen Expertinnen haben in ihrer schriftlichen und mündlichen Stellungnahme darauf hingewiesen, dass allen nach Zulassung mit Cerliponase alfa in Deutschland behandelten CLN2-Patienten, die nicht in einer der beiden Interventionsstudien 190-201/202 bzw. 190-203 eingeschlossen waren, das Angebot gemacht wurde, an der unabhängigen Beobachtungsstudie DEM-CHILD-RX teilzunehmen. Bei Einschluss in die Beobachtungsstudie fand zudem keinerlei Selektion nach Schweregrad der Krankheit statt, so dass die DEM-CHILD RX Kohorte auch Patienten in deutlich weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien enthalte als die Interventionsstudien.

Des Weiteren wurde der HML-Score in der historischen Vergleichsstudie (Studie 190-901) teilweise retrospektiv und historisch-zeitlich unterschiedlich zu den Interventionsstudien 190-201/202 und 190-203 und der Registerstudie DEM CHILD RX erhoben. Auch hier kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich daraus Verzerrungen hinsichtlich der Ergebnisse des historischen Vergleichs ergeben haben. Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass sich die aus der retrospektiven Datenerhebung resultierende mögliche Verzerrung nur in eine Richtung (Über- bzw. Unterschätzung) ausgewirkt hat.

Für die Ergebnissicherheit eines historischen Vergleichs sind weiterhin die Vollständigkeit der Informationen und eine hinreichende Übereinstimmung der Charakteristika der betrachteten Studienpopulationen wesentlich. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Informationen und Daten zum Patientenfluss des DEM-CHILD Registers und der daraus gebildeten externen Kontrollen, zu den Baseline- und Patientencharakteristika der historischen Kontrollpopulationen und der behandelten Studienpopulationen (Studie 190-201/202 u. 190-204, DEM-CHILD RX), sowie zu den Beobachtungszeiten der Studien 190-201/202 und 190-203 nachgereicht.

Für die Interventionsstudien bzw. die Registerstudie und die zugehörigen externen Kontrollen liegen entsprechend Angaben zu den Patientencharakteristika und den Beobachtungszeiten vor und nach dem Matching vor (mit Ausnahme der Beobachtungszeit vor dem Matching der Studie 190-901 NH3 für den indirekten Vergleich mit der Registerstudie DEM CHILD RX). Es konnten zum Teil Imbalancen beim Genotyp, beim Geschlecht bzw. bezüglich des Auftretens



erster Symptome („Sprachschwierigkeiten“, „Motorische Schwierigkeiten“, „Krampfanfälle“) beobachtet werden. Die Patienten und Patientinnen der externen Kontrollen 190-901 NH2 waren vor und nach dem Matching zum Krankheitsbeginn und zur Diagnosestellung ca. ein bis zwei Jahre älter als die ITT- bzw. die gematchte Population der Studie 190-203. Auch finden sich teilweise Imbalancen bei einzelnen HML-Scores.

Informationen zu früheren Therapien, Begleittherapien oder Vorerkrankungen liegen größtenteils nicht vor, so dass ein Vergleich der betrachteten Studienpopulationen hinsichtlich insbesondere der Begleitmedikation nicht möglich ist. Inwieweit das Fehlen dieser Daten einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hätte, bleibt offen.

Für einen validen Vergleich ist eine ausreichende Strukturgleichheit der Patientenpopulation sowie die Kenntnis und Berücksichtigung aller relevanten Confounder und Effektmodifikatoren als Adjustierungsvariablen notwendig. Aus den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers geht nicht hervor, wie die in den Studienunterlagen definierten Confounder identifiziert und selektiert wurden. Laut Stellungnahme der klinischen Expertinnen sind jedoch neben dem Alter beim Krankheitsausbruch, bestimmten Genotypen und der Behandlung mit Cerliponase alfa keine Faktoren bekannt, die den Verlauf der Neurodegeneration bei CLN2-Patienten beeinflussen. Durch das Matching von Patienten auf Baseline-ML Score und Alter werde daher laut Aussage der klinischen Expertinnen für Strukturgleichheit zwischen den Vergleichsgruppen gesorgt.

Zum möglichen Einfluss bestimmter Genotypen liegen bisher keine Publikationen vor, dieser soll im Rahmen der Studie 190-504 untersucht werden.

### Mortalität

In den Studien 190-201/202 und 190-203 wurden keine Todesfälle berichtet. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren keine Patientinnen und Patienten in der Studie DEM CHILD RX und der Studie 190-504 verstorben.

Für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 und der externen Kontrolle 190-901 NH3 sind die Ergebnisse für das 1:1-Matching (2 Kriterien) im Beschluss dargestellt. Da in der Interventionsstudie keine Todesfälle auftraten, ist eine adäquate Berechnung des Hazard Ratios nicht möglich. Es zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention der Behandlung mit Cerliponase alfa.

Zudem zeigt die vorliegend als supportiv gewertete Analyse für ein 1:1-Matching mit 3 Kriterien ein vergleichbares Ergebnis. Die supportive Analyse für den naiven indirekten Vergleich zeigt ebenfalls ein vergleichbares Ergebnis. Da für die Auswertung des naiven indirekten Vergleiches keine Angleichung der Interventions- und Kontrollpopulationen auf die als relevant erachteten Confounder Alter und Baseline-ML/HML Score vorgenommen wurde, wird diese vorliegend nicht berücksichtigt.

Für den indirekten Vergleich zwischen der Registerstudie DEM CHILD RX und 190-901 NH3 wurde für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ lediglich eine Auswertung ohne Matching (naiver Vergleich) vorgelegt. Für die externe Patientenpopulation 190-901 NH3 (N=52) konnten keine Informationen zu den medianen Beobachtungszeiten identifiziert werden, welche für den Endpunkt ab Geburt erfasst wurden. Bereits vor dem ersten Todesfall in der

externen Kontrolle wurden ca. 8 bis 10 Personen (33-42%) aus der Registerstudie DEM CHILD RX (N=24) zensiert.

Zudem wurden beispielsweise Angaben zum HML/ML-Score zu Baseline der auswertbaren Population nicht vorgelegt, sodass nicht abschließend beurteilbar ist, inwiefern sich das Krankheitsstadium, gemessen mittels HML/ML-Score, zwischen Registerstudie DEM CHILD RX und der externen Kontrolle unterscheiden. Auf Grund dieser Limitationen kann eine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten der Intervention nicht ausgeschlossen werden. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden nicht vorgelegt.

Es sind 48% der Patienten und Patientinnen der externen Kontrolle verstorben, während keine Todesfälle der Registerstudie DEM-CHILD-RX beobachtet wurden. Der naive indirekte Vergleich ohne Matching zwischen der Registerstudie DEM CHILD RX und 190-901 NH3 für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird aufgrund der genannten Unsicherheiten nur ergänzend im Beschluss dargestellt und für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen nicht berücksichtigt.

Für den indirekten Vergleich zwischen Studie 190-203 und der externen Kontrolle 190-901 NH2 wurde keine Auswertung für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ durchgeführt.

Trotz der Unsicherheiten, die mit dem vorgelegten historischen Vergleich verbunden sind, erscheint ein Vergleich zum objektiven Endpunkt Gesamtüberleben zwischen der Interventionsstudie und der historischen Kontrolle aufgrund des deterministischen und letalen Krankheitsverlaufs plausibel. Aufgrund der Größe des ermittelten Unterschieds und der Konsistenz in der supportiven Analyse wird zudem davon ausgegangen, dass ausgeschlossen werden kann, dass der Unterschied allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht.

## Morbidität

### CLN-2 Bewertungsskala: ML/HML-Skala

Zur Erhebung der Krankheitsprogression wurde eine für die neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2) -Erkrankung entwickelte HML-Skala (Hamburg Motor-Language-Skala) für die einarmigen Studien 190-201/190-202 mit den Entwicklern der HML-Skala angepasst, um einerseits objektive Ankerpunkte zu erhalten und andererseits die Abgrenzung zwischen den Kategorien zu präzisieren. Sowohl die HML-Skala als auch die ML-Skala (0–6 Punkte) umfassen nur zwei Domänen (Motorische Fähigkeiten und Sprachvermögen) von den ursprünglich insgesamt vier Domänen der Gesamtskala (MLVS), die auch die Domänen Sehvermögen (Vision) und epileptische Anfälle (Seizure) beinhaltete. Die motorischen Fähigkeiten und das Sprachvermögen werden auf einer 4-Punkte-Skala bewertet (0–3 Punkte), wobei die einzelnen Abstufungen innerhalb beider Domänen normale Fähigkeiten (3 Punkte) bis hin zum vollständigen Funktionsverlust (0 Punkte) beschreiben. Die Skalen erfassen voneinander abgrenzbare Meilensteine der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten. So ist beispielsweise der Verlust eines Punktwertes von 2 auf 1 in der motorischen Domäne durch eine Veränderung von einem noch möglichen selbständigen Gehen von  $\geq 10$  Schritten auf ein

nicht mehr mögliches selbstständiges Gehen gekennzeichnet. Die Domänen Sehvermögen und epileptische Anfälle wurden in der HML-Skala bzw. der ML-Skala nicht erfasst. Auch wenn diese Domänen als wichtige Endpunkte bei der Erkrankung der CLN2 erachtet werden, kann im vorliegenden Fall zur Beurteilung der Krankheitsprogression die Verwendung der motorischen Domäne und Sprachdomäne als hinreichend eingeschätzt werden. Unter Berücksichtigung des natürlichen Krankheitsverlaufs bei Patienten mit bestätigter CLN2-Erkrankung erscheint ein Erhalt oder eine Verbesserung dieser in der HML-Skala bzw. in der ML-Skala adressierten motorischen und sprachlichen Fähigkeiten als nachvollziehbar und patientenrelevant. Eine methodisch adäquate Validierung der Skalen liegt jedoch nur eingeschränkt vor.

#### *Veränderung der CLN-2 Bewertungsskala zu Baseline*

Zu Woche 281 zeigt sich in der Studie 190-201/202 für die ML-Skala eine Verringerung des Scores um im Mittel 1,2 Punkte.

In der Studie 190-203 zeigt sich für die ML-Skala bis Woche 145 im Mittel eine Verringerung des Scores um 0,4 Punkte.

Für die Studien Studie 190-201/202 und 190-203 wurden im Dossier auch die Ergebnisse der Veränderung zu Baseline für die MLV (ML-Skala plus „Sehvermögen“) und MLVS-Skalen (ML-Skala plus „Sehvermögen“ und „Krampfanfälle“) deskriptiv dargestellt. Für die beiden Domänen „Krampfanfälle“ und „Sehvermögen“ bzw. für die MLV- und MLVS-Gesamtskalen fehlen jedoch Angaben zum Entwicklungs- und Validierungsprozess, sodass hinsichtlich der Validität keine Einschätzung möglich ist. In der Nutzenbewertung werden daher nur die Ergebnisse der HML-Skala bzw. der ML-Skala dargestellt.

Für die Studie 190-504 lagen für die CLN2-Bewertungsskala zu Baseline Daten für nur 24 Personen (60,0 %) der Analysepopulation (N = 40) vor. Die Ergebnisse werden daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für die Registerstudie DEM CHILD RX werden Ergebnisse ausschließlich für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator nach dem Matching berichtet, nicht jedoch für die Analysepopulation vor dem Matching (N = 24). Ergebnisse für die Veränderung der CLN-2 Bewertungsskala zu Baseline liegen entsprechend nicht vor.

#### *Zeit bis zur Krankheitsprogression*

Im Beschluss ist die „Zeit bis zur Krankheitsprogression“ für Studie 190-201/202, definiert als ein irreversibler Verlust von  $\geq 2$  Punkten auf der CLN-2 Bewertungsskala (jeder Rückgang um 2 Punkte oder mehr, der sich bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht verbessert hat) oder ein irreversibler Wert von 0 (Verschlechterung auf 0 Punkte, die bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht auf einen Wert  $> 0$  angestiegen ist) dargestellt.

Während der Behandlungsdauer von im Median 286 Wochen trat bei 52% der Patientinnen und Patienten der Studie 190-201/202 im Median nach 272 Wochen ein irreversibler Verlust von  $\geq 2$  Punkten oder ein irreversibler Wert von 0 auf. Bei 48% der Patientinnen und Patienten trat während der Behandlungsdauer kein irreversibler Verlust von  $\geq 2$  Punkten oder ein irreversibler Wert von 0 auf, diese wurden bei der letzten Erhebung des CLN2-Scores zensiert.

Für die indirekten Vergleiche der Studie 190-201/202 und der externen Kontrolle 190-901 NH3 sowie der Studie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2 werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse für die Zeit bis zur Krankheitsprogression nach 1:1-Matching (2 Kriterien) bzw. nach 1:3-Matchings (3 Kriterien) im Beschluss dargestellt.

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Cerliponase alfa.

Ein vergleichbares Ergebnis konnte für die Auswertung des indirekten Vergleichs mit 1:1-Matching mit 3 Kriterien der Studie 190-201/202 und 190-901 NH3 beobachtet werden. Bei den supportiven Analysen zur „Zeit bis zu einem irreversiblen Score von 0“ waren die Ergebnisse für das 1:1-Matching mit 3 Kriterien ebenfalls vergleichbar mit dem 1:1-Matching mit 2 Kriterien der Studien 190-201/202 und 190-901 NH3.

Die supportive Analyse für die jeweiligen naiven indirekten Vergleiche zeigt ebenfalls ein vergleichbares Ergebnis. Da für die Auswertung der naiven indirekten Vergleiche keine Angleichung der Interventions- und Kontrollpopulationen auf die als relevant erachteten Confounder Alter und Baseline-ML/HML Score vorgenommen wurde, werden diese vorliegend nicht berücksichtigt.

Für den indirekten Vergleich der Studie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2 wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Für den indirekten Vergleich der Studie DEM CHILD RX und der externen Kontrolle 190-901 NH3 liegen Ergebnisse für den indirekten Vergleich nach 1:1 Matching mit 2-Kriterien vor. Sensitivitätsanalysen wurden nicht vorgelegt.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Cerliponase alfa.

### *Progressionsrate*

Die Progressionsrate der Erkrankung wird gemessen anhand des Punkteverlusts der CLN2-Krankheitsskala skaliert auf 48 Wochen. Die Progressionsrate wird als positive Zahl dargestellt, wobei höhere Werte einer schnelleren Krankheitsprogression entsprechen.

Die Analyse der Rate der Krankheitsprogression ist aufgrund unklarer und nicht ausreichend begründeter Annahmen mit Unsicherheiten behaftet. Es bleibt beispielsweise unklar, warum nur bei ML/HML-Werten zwischen 1 und 5 von einer linearen Veränderung ausgegangen wird. Zudem fehlen Angaben zu den Erhebungszeiten des CLN2-Scores in der externen Kontrolle.

Im Beschluss sind die Ergebnisse der Progressionsrate für die Studien 190-201/202 und 190-203 dargestellt.

Für die indirekten Vergleiche der Studie 190-201/202 und der externen Kontrolle 190-901 NH3 sowie der Studie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2 werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse für die Zeit bis zur Krankheitsprogression nach 1:1-Matching (2 Kriterien) bzw. nach 1:3-Matching (3 Kriterien) im Beschluss dargestellt.

Für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 und der externen Kontrolle 190-901 NH3 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Cerliponase alfa. Es konnte ein vergleichbares Ergebnis für die als supportiv gewertete Analyse für ein 1:1-Matching mit 3 Kriterien beobachtet werden. Die supportive Analyse für den naiven indirekten Vergleich zeigt ebenfalls ein vergleichbares Ergebnis. Da für die Auswertung des naiven indirekten Vergleiches keine Angleichung der Interventions- und Kontrollpopulationen auf die als relevant erachteten Confounder Alter und Baseline-ML/HML Score vorgenommen wurde, wird die supportive Analyse für den naiven indirekten Vergleich vorliegend nicht berücksichtigt.

Für den indirekten Vergleich der Studie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2 nach 1:3-Matching (3 Kriterien) war eine Berechnung des p-Werts für die Interimsanalyse nicht vorgesehen.

Für den indirekten Vergleich der Studie DEM CHILD RX und der externen Kontrolle 190-901 NH3 liegen Ergebnisse für den indirekten Vergleich nach 1:1 Matching mit 2-Kriterien vor. Sensitivitätsanalysen wurden nicht vorgelegt.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Cerliponase alfa.

#### EQ-5D-VAS

Bei der Visuellen Analogskala VAS des EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version) handelt es sich um eine numerische Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientin / der Patient die Frage zu ihrem/seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. „0“ steht für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand, „100“ für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Die patientenberichtete Einschätzung des Gesundheitszustandes wird als patientenrelevant eingestuft.

Für die Studie DEM CHILD RX war eine deskriptive Auswertung des Endpunktes vorgesehen. Der Endpunkt wurde in den anderen Studien nicht erhoben bzw. nicht ausgewertet.

Zusammenfassend liegt in der Kategorie Morbidität ein deutlicher und konsistenter Vorteil einer Behandlung mit Cerliponase alfa gegenüber der unbehandelten Kontrolle bezüglich der motorischen Fähigkeiten und des Sprachvermögens (gemessen mittels M/L-Skala/ HML-Skala) vor, der durch die genannten Unsicherheiten der historischen Vergleiche nicht infrage gestellt wird.

#### Lebensqualität

##### *PedsQL*

Die Erfassung der allgemeinen Lebensqualität anhand des ausreichend validierten Instruments „PedsQL 4.0 Generic Core Scales“ wird als patientenrelevant eingestuft.

Mit dem PedsQL-Fragebogenmodul „Family Impact Module“ wird die Auswirkung von chronischen Erkrankungen des Kindes auf die Familie gemessen. Da das Instrument die Lebensqualität der betroffenen Kinder nicht direkt adressiert, wird das Instrument als nicht direkt patientenrelevant eingeschätzt und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Der Fragebogen wurde unabhängig des Alters des Kindes in Studie 190-201/202 zur Erhebung der Lebensqualität verwendet. Es zeigte sich zu Woche 193 der Studie 190-202 (entspricht Woche 242 der Gesamtstudie 190-201/202) im Vergleich zu Baseline der Studie 190-201 im Mittel eine Reduktion des Gesamtwerts um 15,2 Punkte. Für die Domänen zeigten sich mit Ausnahme der Domäne „Emotionale Kompetenzen“, für die sich ein Anstieg zeigte, unterschiedlich starke Reduktionen.

Für den Interimsstudienbericht der Studie 190-203 wurden keine Ergebnisse zum PedsQL vorgelegt. Der Endpunkt wurde in der Studie 190-504 nicht erhoben.

Für die Studie DEM CHILD RX war eine deskriptive Auswertung der einzelnen Dimensionen, des psychosozialen Gesundheits-Summscores und des Gesamtscores vorgesehen. Es liegen jedoch keine auswertbaren Daten vor, da die Rücklaufquote zu Baseline bei 75 % und bei den darauffolgenden Visiten bei < 70 % lag.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, können anhand der Ergebnisse zum Endpunkt PedsQL keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### *Infant Toddler Quality of Life Questionnaire (IT-QoL-97)*

Der IT-QoL-97 ist ein Instrument zur Bewertung der Lebensqualität. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier eine Validierungsstudie für eine andere Version des Fragebogens als in der Registerstudie DEM CHILD RX verwendete eingereicht. Es bleibt unklar, inwieweit die Ergebnisse der Validierungsstudie übertragbar sind und inwieweit die in der Validierungsstudie ermittelten Ergebnisse bei Personen mit chronischer respiratorischer Erkrankung (vorwiegend Asthma) und gesunden Personen auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar sind. Der IT-QoL-97 wird daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Der Endpunkt „IT-QoL-97“ wurde nur in der Registerstudie DEM CHILD RX erhoben.

#### *CLN2 QoL*

Der CLN2 QoL (Quality of Life) ist ein Fragebogen zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst 28 Items, die 6 Domänen zugeordnet werden. Die Items werden jeweils auf einer Likert-Skala (von nie = 0 bis fast immer =4) von den Eltern der betroffenen Kinder beantwortet. Nach Umkehrung und Transformation der Werte ergeben sich Skalen mit einer Spannweite von 0 bis 100 Punkten; dabei gehen höhere Werte mit einer niedrigeren Beeinträchtigung einher. Der Fragebogen liegt ausschließlich in englischer Sprache vor.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft. Die Operationalisierung ist jedoch nicht vollständig nachvollziehbar, u.a. da einige Items nicht eindeutig formuliert sind (z. B. Item 2 „Bei Anfällen wird Sicherheit zum Problem“

oder Item 21 „Impulsives oder nicht sicheres Verhalten“). Eine methodisch adäquate Validierung liegt nur eingeschränkt vor. Insgesamt wird die Formulierung der Items und die linguistische (Übersetzung der Items in die Muttersprache der Eltern) und psychometrische Validität (u. a. Reliabilität und konvergente Validität, Deckeneffekte) des Instruments als nicht ausreichend adäquat bewertet.

Der CLN2-QoL wird daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Der Fragebogen wurde in den Studien 190-201/202, 190-203 und DEM CHILD RX eingesetzt. Für Studie 190-203 wurde keine Auswertung des Endpunkts vorgelegt.

Zusammenfassend können für die Kategorie Lebensqualität keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.

### Nebenwirkungen

In den Studien 190-201/202 (N = 24) und 190-203 (N = 14) fand eine deskriptive Analyse der Sicherheitsendpunkte für die Sicherheitspopulation statt. Das Erfassen aller UE/SUE erfolgte nach Implantation des ICV (Intrazerebroventrikulär)-Zugangs in Studie 190-201/202, während in Studie 190-203 die Erfassung gemäß Studienprotokoll erst ab der ersten Dosis von Cerliponase alfa begann. Nach Implantation des ICV-Zugangs und vor der ersten Dosis Cerliponase alfa wurden nur SUEs in Zusammenhang mit den Studienprozeduren oder dem ICV-Zugang berichtet.

In beiden Studien traten bei allen Personen der Sicherheitspopulation UE auf, SUE wurden in Studie 190-203 bei 86 % der Personen berichtet, in Studie 190-201/202 bei ca. 70 %. UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurden zusammenfassend nur für Studie 190-203 berichtet und traten bei 64 % der Teilnehmenden auf.

In beiden Studien brachen keine Teilnehmenden die Studienmedikation aufgrund von UE ab. Die Erfassung aller UE fing in der Studie 190-504 ab Eintritt in die Studie bzw. ab Erhalt der ersten Dosis an. Es ist unklar, inwiefern eine retrospektive Erhebung von Sicherheitsendpunkten durchgeführt wurde. In die Auswertung gehen Personen mit unterschiedlichen Beobachtungs- bzw. Behandlungszeiten ein. Für die Studie DEM CHILD RX liegen nur sehr eingeschränkte Informationen zur Sicherheitserfassung vor.

Für die Studien 190-504 und DEM CHILD RX wurden zudem nur behandlungsbezogene TEAE („Treatment-Emergent Adverse Events“) berichtet, die entweder mit dem Studienmedikament oder der Zugangsvorrichtung in Zusammenhang stehen.

In den Studien 190-504 und DEM CHILD RX traten bei 40% bzw. 67% der Personen ein UE auf. SUE wurden bei 29% der Personen in Studie 190-504 berichtet. Für die Studie DEM CHILD RX wurden SUE nicht berichtet. In der Studie 190-504 trat bei 21% der Personen ein UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf. In DEM CHILD RX trat bei einer Person (4 %) ein UE Grad 3 und bei 3 Personen (13 %) ein UE Grad 4 auf.

In beiden Studien brachen keine Teilnehmenden die Studienmedikation aufgrund von UE ab. Aufgrund der lediglich einarmigen, nicht-vergleichenden Daten können für die Kategorie der Nebenwirkungen keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.

## Gesamtbewertung / Fazit

Trotz der genannten Unsicherheiten, die mit den historischen Vergleichen verbunden sind, erscheint die Berücksichtigung der historischen Vergleiche in Summe auf Basis der sehr seltenen Erkrankung, der pädiatrischen Patientenpopulation und des deterministischen Krankheitsverlaufs gerechtfertigt. Ein Teil der Unsicherheiten wurde zudem durch die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen des pharmazeutischen Unternehmers und der klinischen Expertinnen adressiert.

Darüber hinaus liegen für die aktuelle Nutzenbewertung Daten für eine längerfristige Therapie mit Cerliponase alfa vor (mediane Behandlungsdauer bis zu 286 Wochen), die die bereits im Erstverfahren gezeigten Vorteile in der Morbidität erhärten und um einen Vorteil in der Mortalität erweitern.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich ein deutlicher Vorteil einer Behandlung mit Cerliponase alfa gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf. Aufgrund der Größe und der Konsistenz des ermittelten Unterschiedes wird davon ausgegangen, dass ausgeschlossen werden kann, dass der Unterschied allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Gleichfalls liegt in der Kategorie Morbidität ein deutlicher und konsistenter Vorteil für eine Behandlung mit Cerliponase alfa gegenüber der unbehandelten Kontrolle bezüglich der motorischen Fähigkeiten und des Sprachvermögens (gemessen mittels M/L-Skala/ HML-Skala) vor, der durch die genannten Unsicherheiten der historischen Vergleiche nicht infrage gestellt wird.

Unter der Behandlung mit Cerliponase alfa konnte keine Verbesserung der Lebensqualität festgestellt werden. In der vorliegenden Erkrankung, bei der sich der Therapieerfolg über das Ausbleiben oder die Verlangsamung der Krankheitsprogression definiert, ist jedoch nicht unbedingt davon auszugehen, dass sich die Lebensqualität der Patienten verbessert.

Da keine Daten zu unerwünschten Ereignissen in der historischen Kontrollkohorte vorliegen, ist ein Vergleich gegenüber dem bisherigen symptomatischen Therapieansatz bei Vorliegen einer neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 weiterhin nicht möglich. Es liegen jedoch längerfristige Sicherheitsdaten vor, die das Nebenwirkungsprofil Cerliponase alfas aus der Erstbewertung bestätigen. In keiner der Studien wurden Abbrüche aufgrund von UE oder Todesfälle beobachtet. Aufgrund fehlender vergleichender Daten können für die Kategorie Lebensqualität und die Kategorie Nebenwirkungen jedoch keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Die Vorteile einer Behandlung mit Cerliponase alfa gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf beim Endpunkt Gesamtüberleben und in der Morbidität werden in ihrem Ausmaß als erheblich eingestuft.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Cerliponase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 daher zusammenfassend als erheblich ein.

## Aussagekraft der Nachweise

Aufgrund der einarmigen Studiendaten wird das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt.



Nicht adjustierte indirekte Vergleiche besitzen auch bei Beobachtung dramatischer Effekte eine grundsätzliche methodische Ergebnisunsicherheit. Insbesondere der Altersunterschied von ein bis zwei Jahre zum Krankheitsbeginn und zur Diagnosestellung zwischen den Patienten und Patientinnen der externen Kontrollen 190-901 NH2 und der Population der Studie 190-203, sowie fehlende Angaben zum HML/ML-Score zu Baseline der auswertbaren Population beim indirekten Vergleich zwischen DEM CHILD RX und der externen Kontrolle tragen vorliegend zur Unsicherheit bei.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden drei historische Vergleiche mit Daten einer längerfristigen Therapie mit Cerliponase alfa (mediane Behandlungsdauer bis zu 286 Wochen) vorgelegt, die die bereits im Erstverfahren gezeigten Vorteile in der Morbidität erhärten und um einen Vorteil in der Mortalität erweitern. Da für alle drei historischen Vergleiche dieselbe externe Kontrollpopulation verwendet wurde, besteht hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse eine weitere Unsicherheit.

Sowohl in der Kategorie Mortalität als auch in der Kategorie Morbidität zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Cerliponase alfa gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf, der durch die genannten Unsicherheiten der historischen Vergleiche in seiner Aussagesicherheit eingeschränkt ist. Insgesamt wird ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Cerliponase alfa (Brineura) aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 21. Dezember 2017. Brineura wurde als Orphan Drug unter „außergewöhnlichen Umständen“ zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1) -Mangel bezeichnet, zugelassen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten und drei indirekte Vergleiche ohne Brückenkompator für die einarmigen Interventionsstudien 190-201/202 und 190-203, sowie für die einarmige Registerstudie DEM CHILD gegenüber externen Kontrollpopulationen der Studie 190-901 zum natürlichen Krankheitsverlauf vor. Darüber hinaus liegen Daten für die einarmige Sicherheitsstudie 190-504 vor. Trotz der Unsicherheiten, die mit den historischen Vergleichen verbunden sind, erscheint die Berücksichtigung der historischen Vergleiche in Summe auf Basis der sehr seltenen Erkrankung, der pädiatrischen Patientenpopulation und des deterministischen Krankheitsverlaufs gerechtfertigt.

Darüber hinaus liegen für die aktuelle Nutzenbewertung Daten für eine längerfristige Therapie mit Cerliponase alfa vor (mediane Behandlungsdauer bis zu 286 Wochen), die die bereits im Erstverfahren gezeigten Vorteile in der Morbidität erhärten und um einen Vorteil in der Mortalität erweitern.

In der Kategorie Mortalität zeigt sich ein deutlicher Vorteil einer Behandlung mit Cerliponase alfa gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf. Aufgrund der Größe und der Konsistenz des ermittelten Unterschiedes wird davon ausgegangen, dass ausgeschlossen werden kann, dass der Unterschied allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Gleichfalls liegt in der Kategorie Morbidität ein deutlicher und konsistenter Vorteil für eine Behandlung mit Cerliponase alfa gegenüber der unbehandelten Kontrolle bezüglich der motorischen Fähigkeiten und des Sprachvermögens (gemessen mittels M/L-

Skala/ HML-Skala) vor, der durch die genannten Unsicherheiten der historischen Vergleiche nicht infrage gestellt wird.

Unter der Behandlung mit Cerliponase alfa konnte keine Verbesserung der Lebensqualität festgestellt werden. Da keine Daten zu unerwünschten Ereignissen in der historischen Kontrollkohorte vorliegen, ist ein Vergleich gegenüber dem bisherigen symptomatischen Therapieansatz bei Vorliegen einer neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 weiterhin nicht möglich. Es liegen jedoch längerfristige Sicherheitsdaten vor, die das Nebenwirkungsprofil Cerliponase alfas aus der Erstbewertung bestätigen.

Die Vorteile einer Behandlung mit Cerliponase alfa gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf beim Endpunkt Gesamtüberleben und in der Morbidität werden in ihrem Ausmaß als erheblich eingestuft.

Insgesamt wird ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet, da die gezeigten Vorteile einer Behandlung mit Cerliponase alfa gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf in der Mortalität und Morbidität durch die Unsicherheiten der historischen Vergleiche in ihrer Aussagesicherheit eingeschränkt sind. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Cerliponase alfa gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf festgestellt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Inzidenzen (neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit CLN2) sind jedoch u.a. aufgrund fraglicher Aktualität der zugrunde gelegten Daten mit Unsicherheit behaftet. Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Unsicherheitsspanne ist zudem die Übertragbarkeit von Daten zu unbehandelten Patientinnen und Patienten auf mit Cerliponase alfa behandelte Patientinnen und Patienten mit CLN2 fraglich und das methodische Vorgehen zur Abbildung der Unsicherheit nicht nachvollziehbar. Unklar ist auch, ob bei den seitens des pharmazeutischen Unternehmers berechneten Prävalenzen der behandelten CLN2-Erkrankung in den Jahren 2017 und 2022 alle Patientinnen und Patienten mit der Diagnose CLN2 berücksichtigt werden konnten und inwieweit die Annahme, dass keiner der behandelten sowie neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten verstirbt, zutrifft.

Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation daher mit Unsicherheit behaftet.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brineura (Wirkstoff: Cerliponase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Oktober 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/brineura-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/brineura-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cerliponase alfa darf nur durch Ärztinnen und Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der intrazerebroventrikulären Anwendung von Arzneimitteln haben.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2022).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cerliponase alfa	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosis (für Patienten ab 2 Jahren) beträgt 300 mg Cerliponase alfa und wird jede zweite Woche einmal durch intracerebroventrikuläre Infusion verabreicht. Bei Patienten unter 2 Jahren wird eine geringere Dosierung empfohlen. Für die Kostenberechnung wird jedoch nur die Dosierungsangabe für Patienten ab 2 Jahren berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cerliponase alfa	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	26,1	52,2 x 150 mg

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cerliponase alfa 150 mg	2 INF	23 628,77 €	1,77 €	0,00 €	23 627,00 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung					

Stand Lauer-Tab: 15. November 2022

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die Implantation einer intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung erfolgt einmalig vor Beginn der Behandlung. Die Kosten für die Implantation sind nicht eindeutig bezifferbar. Für die jede zweite Woche durchzuführende intracerebroventrikuläre Infusion (mit zusätzlicher Laboruntersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit) sind die Kosten ebenfalls nicht eindeutig bezifferbar, zum Teil liegen keine geeigneten Abrechnungsziffern vor.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Cerliponase alfa	Implantation einer intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung, Infusion, Laboruntersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit	26,1	nicht bezifferbar	nicht bezifferbar

## 2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Cerliponase alfa eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Am 30. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cerliponase alfa beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 4. Oktober 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des

G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 24. November 2022 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Dezember 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. November 2022 30. November 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken