



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Cerliponase alfa

Vom 15. Dezember 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	22
4.	Verfahrensablauf.....	22
5.	Beschluss	24
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	36
B.	Bewertungsverfahren.....	43
1.	Bewertungsgrundlagen	43
2.	Bewertungsentscheidung.....	43
2.1	Nutzenbewertung	43
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	44
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	45
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	49
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	50
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	50
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	51
5.1	Stellungnahme BioMarin International Ltd	51
5.2	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	155

5.3	Stellungnahme Dr. med. Angela Schulz, Dr. med. Miriam Nickel, NCL-Sprechstunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	163
D.	Anlagen	171
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	171

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cerliponase alfa nicht abgestellt.

¹ 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 Brückenkomparator 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 ≥ 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 ≥ 3 im Alter ≥ 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 Patientenpopulationen 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 ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline) und mit 3 Kriterien (gleicher ML/HML Score zu Baseline, Altersunterschied ≤ 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 ≥ 10 Schritten auf ein nicht mehr mögliches selbständiges 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 ≥ 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 ≥ 2 Punkten oder ein irreversibler Wert von 0 auf. Bei 48% der Patientinnen und Patienten trat während der Behandlungsdauer kein irreversibler Verlust von ≥ 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-Summenscores 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 ≥ 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 ≥ 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 Zusatznutzen 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 Brückenkomparator 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

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-Taxe: 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				
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) 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

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Januar 2023 (BAnz AT 10.02.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Cerliponase alfa in der Fassung des Beschlusses vom 21. Dezember 2017: (BAnz AT 11.01.2018 B4) zuletzt geändert am 17. Juni 2021 (BAnz AT 08.07.2021 B1) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cerliponase alfa wie folgt ergänzt:**

Cerliponase alfa

Beschluss vom: 15. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2022
BAnz AT 22.02.2023 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Mai 2017):

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Cerliponase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patientinnen und Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Cerliponase alfa:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben (historischer Vergleich)
Morbidität	↑	Vorteile in den motorischen Fähigkeiten und im Sprachvermögen (historischer Vergleich)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie 190-201/202: einarmige Phase-I/II-Interventionsstudie und Extensionsstudie; finaler Datenschnitt: 10.12.2020.

Studie 190-203: einarmige Phase-II-Interventionsstudie (Post-Authorization Wirksamkeitsstudie (PAES)); Interimsdatenschnitt: 26.04.2020 bzw. Interimsdatenschnitt für Ergebnisse SUE: 26.04.2021.

Studie 190-504: einarmige, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (Post-Authorization Sicherheitsstudie (PASS)); Interimsdatenschnitt: 26. April 2022.

Studie DEM CHILD RX: einarmige Registerstudie mit in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelten Personen; Datenschnitt: Dezember 2020.

Studie 190-901: externe Kontrolle zum natürlichen Krankheitsverlauf; „Natural History (NH) - Update 2“ (Datenschnitt: August 2016) und „NH-Update 3“ (Datenschnitt: Februar 2021).

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 4. Oktober 2022) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 24. November 2022, sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Cerliponase alfa		Externe Kontrolle		Cerliponase alfa vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <i>Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI]</i>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <i>Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI]</i>	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Gesamtüberleben – Versterben^{a)}					
190-201/202 vs. 190-901 NH3 ^{b)}	21 ^{c)}	0 (0) <i>n. e.</i>	21 ^{c)}	6 (29) <i>313 Wochen [291; n. e.]</i>	_{d) e)} 0,0003 ^{f)}
DEM CHILD RX vs. 190-901 NH3 ^{g)} <i>ergänzend dargestellt</i>	24	0 (0) <i>n.e.</i>	52	25 (48) <i>10,4 Jahre [9,9; 12,2]</i>	n.a. ^{h) i)} 0,017 ^{j)}
Gesamtüberleben – Zensierungen^{k)}					
190-201/202 vs. 190-901 NH3 ^{b)}	21	21 (100)	21	15 (69)	-
DEM CHILD RX vs. 190-901 NH3 ^{g)} <i>ergänzend dargestellt</i>	24	24 (100)	52	27 (52)	-
<ul style="list-style-type: none"> • Gemäß Modul 4 wurde das Gesamtüberleben von Baseline bis zum Tod erhoben. • In Modul 4 post hoc dargestellte Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 nach 1:1-Matching mit 2 Kriterien (gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline). • Für die gematchte Patientenpopulation der Studie 190-901 NH3 wurde die längste Nachbeobachtungszeit gewählt, die kleiner oder gleich der Nachbeobachtungsdauer der gematchten Patientenpopulation der Studie 190-201/202 ist. • Berechnung des Hazard Ratios anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach ML/HML-Wert, Alter jeweils zu Baseline, Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht. • In Studie 190-201/202 ist während der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten. Daher lässt sich kein adäquates Hazard Ratio ermitteln. • Es finden sich keine detaillierten Angaben zur Berechnung des p-Werts in den Studienunterlagen. Da in einer der Studiengruppen 0 Ereignisse auftraten, erscheint eine Berechnung mittels Log-Rank-Test als wahrscheinlich. • Es liegen nur Daten für einen naiven indirekten Vergleich ohne Matching vor. • Berechnung des Hazard Ratios erfolgte anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach ML/HML-Wert, Alter jeweils zu Baseline, Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht. • In der Registerstudie ist während der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten. Daher lässt sich kein adäquates Hazard Ratio ermitteln. • Während für den indirekten Vergleich der Interventionsstudie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 zur Berechnung des p-Wertes der Likelihood-Test des Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet wurde, fehlen hierzu Angaben für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX. Statistische Analysen erfolgten gemäß Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Proportional-Hazard-Modell. • 190-201/202 vs.190-901 NH3: Personen, für die kein Todesdatum zur Verfügung stand, wurden zum Zeitpunkt der letzten Messung der ML/HML-Skala zensiert. • DEM CHILD RX vs. 190-901 NH3: Zeit von der Geburt bis zum Tod (Ereignis) oder bis zum Zeitpunkt der letzten CLN2-Bewertung (zensiert). <p>Abkürzungen: HML: Hamburg Motor/Language; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a.: nicht anwendbar; n. e.: nicht erreicht; NH2/NH3: Natural History -Update 2/Update 3</p>					

Morbidität

Endpunkt	Cerliponase alfa	
	N ^{a)}	Mittelwert (SD)
CLN2-Bewertungsskala: ML-Score (0–6 Punkte): 300mg-Baseline ^{b)}		
190-201/202	23	3,5 (1,2)
190-203	14	4,6 (1,7)
CLN2-Bewertungsskala: ML-Score (0–6 Punkte): <u>Letzte auswertbare Visite</u> Veränderung zu Baseline		
190-201/202	18	<u>Woche 281^{c)}</u> -1,2 (0,9)
190-203	10	<u>Woche 145</u> -0,4 (0,9)
Endpunkt	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Zeit bis zur Krankheitsprogression: <i>Ereignis</i> ^{d) e)}		
190-201/202	23	12 (52)
Zeit bis zur Krankheitsprogression: <i>Zensierungen</i> ^{d) e)}		
190-201/202	23	11 (48)
Endpunkt	N ^{a)}	Median [95%-KI]
Zeit bis zur Krankheitsprogression: <i>Zeit bis zum Ereignis, in Wochen</i>		
190-201/202	23	272 [199; n. e.]
Endpunkt	N ^{a)}	Mittelwert (SD)
Rate der Krankheitsprogression ^{f)}		
190-201/202	23	0,4 (0,5)
190-203	14	0,1 (0,3)
Endpunkt	N	Mittelwert (SD)
EQ-5D-VAS		
DEM CHILD RX: <i>Baseline</i>	20	62,0 (22,4)
DEM CHILD RX: <i>Veränderung zu Baseline - Monat 12</i>	17	3,7 (19,5)
¹⁾ ITT-Population <ul style="list-style-type: none"> • Studie 190-201/202: 300mg-Baseline entspricht der letzten Messung vor Applikation der ersten 300mg-Dosis Cerliponase alfa. Studie 190-203: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Applikation Cerliponase alfa. • Woche 281 ab 300mg-Baseline der Studie 190-201. • Ein irreversibler Verlust von ≥ 2 Punkten ist jeder Rückgang um 2 Punkte oder mehr, der sich bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht verbessert hat. Ein irreversibler Wert von 0 ist eine Verschlechterung auf 0 Punkte, die bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht auf einen Wert > 0 angestiegen ist. • Die Benennung der Ereignisse und Zensierungen wurden für die Nutzenbewertung entsprechend der graphischen Darstellung mit der Kaplan-Meier-Kurve angepasst. Als Ereignis wird das Erreichen einer Krankheitsprogression definiert. Zensierungen wurden gemäß Dossier ursprünglich bei der letzten Erhebung des CLN2-Scores durchgeführt. Als Ereignis war ursprünglich das Ansprechen (keine Krankheitsprogression) definiert. • 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. 		

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; ITT: Intention-to-Treat; ML: Motor/Language; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; SD: Standardabweichung

Endpunkt	Cerliponase alfa		Externe Kontrolle		Cerliponase alfa vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <i>Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI]</i>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <i>Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI]</i>	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Krankheitsprogression					
Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von ≥ 2 Punkten auf der ML/HML-Skala oder eine Reduktion des ML-Scores auf einen Wert von 0- <i>Ereignis</i>					
190-201/202 vs. 190-901 NH3 ^{a) b)}	21 ^{c)}	12 (57) <i>272 Wochen [182; n. e.]</i>	21 ^{c)}	21 (100) <i>39 Wochen [26; 56]</i>	0,10 ^{d)} [0,03; 0,28] $\leq 0,0001$ ^{e)}
190-203 vs. 190-901 NH2 ^{f) g)}	12 ^{h)} i)	2 (16,7) <i>n. e. [1.008; n. e.]</i>	29 ^{h)} i)	19,7 (67,9) <i>721 Tage [601; 811]</i>	0,11 [0,03; 0,35] ^{j)} k. A. ^{k)}
DEM CHILD RX vs. 190-901 NH3 ^{l)} b)	21 ^{p)}	6 (28) <i>25 Monate [20; n. b.]</i>	21 ^{p)}	13 (62) <i>11 Monate [8; 18]</i>	0,08 ^{m)} [0,02; 0,28] $<0,0001$ ⁿ⁾
Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von ≥ 2 Punkten auf der ML/HML-Skala oder eine Reduktion des ML-Scores auf einen Wert von 0- <i>Zensierungen</i>					
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
190-201/202 vs. 190-901 NH3 ^{a) b)}	21 ^{c)}	9 (43)	21 ^{c)}	0 (0)	-
190-203 vs. 190-901 NH2 ^{f) g) o)}	12 ^{h)} i)	10 (83,3)	29 ^{h)} i)	9,3 (31,9)	-
DEM CHILD RX vs. 190-901 NH3 ^{l)} b)	21 ^{p)}	14 (67)	21 ^{p)}	4 (19)	-
<p>²⁾ In Modul 4 post hoc dargestellte Ergebnisse zum 1:1-Matching mit 2 Kriterien: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Benennung der Ereignisse und Zensierungen wurden für die Nutzenbewertung entsprechend der graphischen Darstellung mit der Kaplan-Meier-Kurve angepasst. Als Ereignis wird das Erreichen einer Krankheitsprogression definiert. Zensierungen wurden gemäß Dossier ursprünglich bei der letzten Erhebung des CLN2-Scores durchgeführt. Als Ereignis war ursprünglich Ansprechen (keine Krankheitsprogression) definiert. Baseline war definiert für die Studie 190-201/202 als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa 300 mg und für die externe Kontrolle 190-901 NH3 das Alter (in Monaten zum Zeitpunkt der Untersuchung), zu dem das Matching stattfand. 					

- Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden post hoc anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, adjustiert nach ML-Wert, Alter jeweils zu Baseline, Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht.
- Es wird nicht beschrieben, wie der p-Wert für die Analyse berechnet wurde. Statistische Analysen erfolgten gemäß Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Proportional-Hazard-Modell.
- Es werden die Ergebnisse des 1:3-Matchings mit 3 Kriterien (gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 3 Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C \rightarrow T, c.509.1G \rightarrow C) dargestellt. Eine Auswertung anhand eines 1:1-Matchings wurde nicht durchgeführt.
- Ein irreversibler Verlust von 2 Punkten ist jeder Rückgang um 2 Punkte oder mehr, der sich bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht in einen 1-Punkte-Rückgang verbessert hat. Ein irreversibler Wert von 0 ist eine Verschlechterung auf 0 Punkte, die bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht auf einen Wert > 0 angestiegen war. Supportive Analyse zum primären Endpunkt.
- Gemäß pU kann es durch die unterschiedliche Gewichtung der Kontrollpersonen dazu kommen, dass die Anzahl an Ereignissen keine ganzen Zahlen darstellen. In der Analyse enthalten sind alle Personen der Studie 190-203, denen mindestens ein Matching-Partner zugeteilt wurde.
- Baseline war definiert für die Studie 190-203 als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa und für die externe Kontrolle 190-901 NH2 das Alter (in Monaten zum Zeitpunkt der Untersuchung), zu dem das Matching stattfand.
- Die statistische Analyse wurde a priori geplant und mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Adjustierungen auf bestimmte Variablen durchgeführt, da in den Kriterien zum Matching für den indirekten Vergleich die wichtigsten Variablen enthalten seien.
- Es war keine Berechnung des p-Werts für die Interimsanalyse vorgesehen.
- In Modul 4 post hoc dargestellte Ergebnisse zum 1:1-Matching mit 2 Kriterien: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.
- Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden gemäß Präspezifikation anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, adjustiert nach HML-Wert, Alter jeweils zu Baseline, Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht
- Während für den indirekten Vergleich der Interventionsstudie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 zur Berechnung des p-Wertes der Likelihood-Test des Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet wurde, fehlen hierzu Angaben für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX. Statistische Analysen erfolgten gemäß Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Proportional-Hazard-Modell.
- Es wurde zur letzten Erhebung des CLN2-Scores zensiert. Weitere Zensierungsgründe wurden nicht identifiziert.
- Baseline war definiert für die Registerstudie DEM CHILD RX als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa 300 mg und für die externe Kontrolle 190-901 NH3 als das Alter, zu dem das Matching stattfand.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; HML: Hamburg Motor/Language; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; NH2/NH3: Natural History - Update 2/Update 3

Endpunkt	Cerliponase alfa		Externe Kontrolle		Cerliponase alfa vs. Kontrolle
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Differenz (Kontrolle – Cerliponase alfa) [95%-KI] p-Wert
Progressionsrate gemessen mittels ML/HML-Skala					
Progressionsrate (Punkte / 48 Wochen) ^{a)}					
190-201/202 vs. 190-901 NH3 ^{b)}	21 ^{c)}	0,4 (0,5)	21 ^{c)}	2,2 (1,1)	1,79 [1,23; 2,35] < 0,0001 ^{d)}
190-203 vs. 190-901 NH2 ^{e)}	12 ^{c)} f)	0,1 (0,3)	29 ^{c)} f)	1,2 (1,0)	1,10 [0,69; 1,52] k. A.
DEM CHILD RX vs. 190-901 NH3 ^{g)}	21 ^{h)}	0,5 (0,4)	21 ^{h)}	1,9 (1,5)	1,42 [0,74; 2,10] 0,0003 ^{d)}
<p>³⁾ 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Modul 4 post hoc dargestellte Ergebnisse zum 1:1-Matching mit 2 Kriterien, analog zur ISE-Analyse der Studie 190-201/202; folgende Kriterien waren für das 2-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline. • Baseline war definiert als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa und für die externe Kontrolle das Alter (in Monaten zum Zeitpunkt der Untersuchung), zu dem das Matching stattfand. • Zweiseitiger t-Test • Es werden die Ergebnisse des 1:3-Matchings mit 3 Kriterien (gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 3 Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C→T, c.509.1G→C)) dargestellt. • Gemäß pU kann es durch die unterschiedliche Gewichtung der Kontrollpersonen dazu kommen, dass die Anzahl an Ereignissen keine ganzen Zahlen darstellen. In der Analyse enthalten sind alle Personen der Studie 190-203, denen mindestens ein Matching-Partner zugeteilt wurde. • 1:1-Matching, 2 Kriterien. Folgende Kriterien waren für das 2-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline. • Baseline war definiert für die Registerstudie DEM CHILD RX als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa 300 mg und für die externe Kontrolle 190-901 NH3 das Alter, zu dem das Matching stattfand. <p>Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; HML: Hamburg Motor/Language; ISE: Integrated Summary of Efficacy; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NH2/NH3: Natural History -Update 2/Update 3; SD: Standardabweichung.</p>					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Cerliponase alfa	
	N ^{a)}	Mittelwert (SD)
<i>PedsQL^{b)} (Parent Report for Toddlers)^{c)}, Baseline^{d)}</i>		
<u>190-201/202</u>		
Körperliche Kompetenzen	23	63,5 (22,2)
Emotionale Kompetenzen	22	70,2 (20,7)
Soziale Kompetenzen	23	49,8 (15,9)
Schulische Fähigkeiten	22	57,0 (19,6)
Psychosozialer Summenscore	23	59,0 (12,4)

Endpunkt	Cerliponase alfa	
	N ^{a)}	Mittelwert (SD)
Gesamtscore	23	60,7 (12,8)
PedsQL ^{b)} (Parent Report for Toddlers) ^{c)} , <i>Veränderung von Baseline zu Woche 243^{e)}</i>		
<u>190-201/202</u>		
Körperliche Kompetenzen	19	-30,9 (23,4)
Emotionale Kompetenzen	18	2,2 (20,5)
Soziale Kompetenzen	19	-10,3 (15,0)
Schulische Fähigkeiten	18	-13,2 (25,9)
Psychosozialer Summenscore	19	-5,6 (10,6)
Gesamtscore	19	-15,2 (12,7)
<p>4) ITT-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> Für Studie 190-203 wurden für den Interimsstudienbericht keine Ergebnisse eingereicht. In Studie 190-201/202 wurde unabhängig des Alters die Elternversion für Kinder zwischen 2 und 4 Jahren verwendet. Das mediane Alter bei Studieneinschluss der Studie 190-201/202 lag bei 4 Jahren, die Spanne zwischen 3 und 8 Jahren. Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion Cerliponase alfa, unabhängig der Dosierung („Studien-Baseline“). Woche 243 entspricht Woche 193 ab Studienbeginn 190-202. <p>Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung</p>		

Nebenwirkungen

Endpunkt	Cerliponase alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
190-201/202 ^{a)}	24 ^{b)}	24 (100)
190-203 ^{a)}	14 ^{b)}	14 (100)
190-504	38 ^{c)}	15 (40) ^{e)}
DEM CHILD RX	24 ^{d)}	16 (67) ^{f)}
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
190-201/202 ^{a)}	24 ^{b)}	21 (88)
190-203 ^{a)}	14 ^{b)}	12 (86)
190-504	38 ^{c)}	11 (29)
DEM CHILD RX	24 ^{d)}	k. A. ^{g)}
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)		
190-201/202 ^{a)d)}	24 ^{b)}	n. b. ^{h)}
190-203 ^{a)}	14 ^{b)}	9 (64)
190-504	38 ^{c)}	8 (21) ^{f)}
DEM CHILD RX	24 ^{d)}	k. A. ^{f) i)}

Endpunkt	Cerliponase alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		
190-201/202	24 ^{b)}	0 (0)
190-203	14 ^{b)}	0 (0)
190-504	38 ^{c)}	0 (0)
DEM CHILD RX	24 ^{d)}	0 (0)
SUE mit Inzidenz ≥ 5 %, MedDRA-Systemorganklasse		
Erkrankungen des Nervensystems		
190-201/202	24 ^{b)}	9 (38)
190-203	14 ^{b)}	2 (14)
190-504	38 ^{c)}	6 (16)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
190-201/202	24 ^{b)}	2 (8)
190-203	14 ^{b)}	7 (50)
Erkrankungen des Immunsystems		
190-201/202	24 ^{b)}	7 (29)
190-203	14 ^{b)}	3 (21)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
190-201/202	24 ^{b)}	16 (67)
190-203	14 ^{b)}	6 (43)
190-504	38 ^{c)}	5 (13)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
190-201/202	24 ^{b)}	4 (17)
190-203	14 ^{b)}	1 (7)
Produktprobleme		
190-201/202	24 ^{b)}	14 (58)
190-203	14 ^{b)}	1 (7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
190-201/202	24 ^{b)}	6 (25)
190-203	14 ^{b)}	3 (21)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
190-201/202	24 ^{b)}	4 (17)
190-203	14 ^{b)}	3 (17)
Untersuchungen		

Endpunkt	Cerliponase alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
190-203	14 ^{b)}	1 (7)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths		
190-203	14 ^{b)}	1 (7)
<p>⁵⁾ Die Erhebung von allen UE/SUE erfolgte ab Implantation des ICV-Zugangs in Studie 190-201/202 und ab Baseline in Studie 190-203. Die Nachbeobachtung der Sicherheitsereignisse betrug 6 Monate nach Verabreichung der letzten Infusion oder vorzeitigem Studienabbruch. Eine Nacherhebung war nicht vorgesehen, bei einer weiterführenden Teilnahme in einer Registerstudie oder einer vom pU gesponserten klinischen Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitspopulation. • Darstellung bezieht sich auf die Sicherheitspopulation. 2 Personen wurden in die Studien aufgenommen aber nicht behandelt. Daher umfasst die Sicherheitspopulation nur 38 statt 40 Personen. • Darstellung bezieht sich auf die Analysepopulation (Sicherheit) des DEM-CHILD-RX-Datensatz. • Gemäß Modul 4 steht das TEAE mit der Behandlung in Zusammenhang, wenn das Studienmedikament verabreicht wurde und entweder ein sinnvoller zeitlicher Zusammenhang zum TEAE oder die Möglichkeit besteht, dass durch die Behandlung ein TEAE ausgelöst wurde und es auf keine andere Ursache zurückzuführen ist. • Gemäß Modul 4 wurden nur behandlungsbezogene TEAE berichtet, die entw. mit dem Studienmedikament oder Zugangsvorrichtung in Zusammenhang stehen. Dieser Hinweis findet sich aber nicht in den Studienunterlagen. • SUE wurden für die Studie DEM CHILD RX nicht berichtet • UE nach CTCAE-Grad 3 traten gemäß Studienbericht bei 16 Personen (67 %) und UE CTCAE-Grad 4 traten bei 3 Personen (13 %) auf. • Es wurden UE nach CTCAE-Grad 3 und 4 separat berichtet. Bei einer Person (4 %) trat ein UE Grad 3 und bei 3 Personen (13 %) ein UE Grad 4 auf. <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k.A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht bestimmbar; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet

ca. 40–58 Patientinnen und Patienten

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

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cerliponase alfa	616 664,70 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022)

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Cerliponase alfa zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 eingesetzt werden können:

Patientinnen und Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 22. Februar 2023
BAnz AT 22.02.2023 B2
Seite 1 von 8

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz, Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Januar 2023 (BAnz AT 10.02.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Cerliponase alfa in der Fassung des Beschlusses vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 11.01.2018 B4), die zuletzt am 17. Juni 2021 (BAnz AT 08.07.2021 B1) geändert worden sind, werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cerliponase alfa wie folgt ergänzt:

Cerliponase alfa

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Mai 2017):

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Cerliponase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patientinnen und Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Cerliponase alfa:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 4. Oktober 2022) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 24. November 2022, sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben (historischer Vergleich)
Morbidität	↑	Vorteile in den motorischen Fähigkeiten und im Sprachvermögen (historischer Vergleich)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie 190-201/202: einarmige Phase-I/II-Interventionsstudie und Extensionsstudie; finaler Datenschnitt: 10. Dezember 2020.

Studie 190-203: einarmige Phase-II-Interventionsstudie (Post-Authorization Wirksamkeitsstudie (PAES)); Interimsdatenschnitt: 26. April 2020 bzw. Interimsdatenschnitt für Ergebnisse SUE: 26. April 2021.

Studie 190-504: einarmige, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (Post-Authorization Sicherheitsstudie (PASS)); Interimsdatenschnitt: 26. April 2022.

Studie DEM CHILD RX: einarmige Registerstudie mit in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelten Personen; Datenschnitt: Dezember 2020.

Studie 190-901: externe Kontrolle zum natürlichen Krankheitsverlauf; „Natural History (NH)-Update 2“ (Datenschnitt: August 2016) und „NH-Update 3“ (Datenschnitt: Februar 2021).

Mortalität

Endpunkt	Cerliponase alfa		Externe Kontrolle		Cerliponase alfa vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben – Versterben^a					
190-201/202 vs. 190-901 NH3 ^b	21 ^c	0 (0) n. e.	21 ^c	6 (29) 313 Wochen [291; n. e.]	₋ ^d ^e 0,0003 ^f
DEM CHILD RX vs. 190-901 NH3 ^g ergänzend dargestellt	24	0 (0) n. e.	52	25 (48) 10,4 Jahre [9,9; 12,2]	n. a. ^h ⁱ 0,017 ^j
Gesamtüberleben – Zensierungen^k					
190-201/202 vs. 190-901 NH3 ^b	21	21 (100)	21	15 (69)	–
DEM CHILD RX vs. 190-901 NH3 ^g ergänzend dargestellt	24	24 (100)	52	27 (52)	–

a Gemäß Modul 4 wurde das Gesamtüberleben von Baseline bis zum Tod erhoben.

b In Modul 4 post hoc dargestellte Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 nach 1:1-Matching mit 2 Kriterien (gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline).

c Für die gematchte Patientenpopulation der Studie 190-901 NH3 wurde die längste Nachbeobachtungszeit gewählt, die kleiner oder gleich der Nachbeobachtungsdauer der gematchten Patientenpopulation der Studie 190-201/202 ist.

d Berechnung des Hazard Ratios anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach ML/HML-Wert, Alter jeweils zu Baseline, Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht.

e In Studie 190-201/202 ist während der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten. Daher lässt sich kein adäquates Hazard Ratio ermitteln.



- f Es finden sich keine detaillierten Angaben zur Berechnung des p-Werts in den Studienunterlagen. Da in einer der Studiengruppen 0 Ereignisse auftraten, erscheint eine Berechnung mittels Log-Rank-Test als wahrscheinlich.
- g Es liegen nur Daten für einen naiven indirekten Vergleich ohne Matching vor.
- h Berechnung des Hazard Ratios erfolgte anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach ML/HML-Wert, Alter jeweils zu Baseline, Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht.
- i In der Registerstudie ist während der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten. Daher lässt sich kein adäquates Hazard Ratio ermitteln.
- j Während für den indirekten Vergleich der Interventionsstudie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 zur Berechnung des p-Wertes der Likelihood-Test des Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet wurde, fehlen hierzu Angaben für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX. Statistische Analysen erfolgten gemäß Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Proportional-Hazard-Modell.
- k 190-201/202 vs. 190-901 NH3: Personen, für die kein Todesdatum zur Verfügung stand, wurden zum Zeitpunkt der letzten Messung der ML/HML-Skala zensiert.
DEM CHILD RX vs. 190-901 NH3: Zeit von der Geburt bis zum Tod (Ereignis) oder bis zum Zeitpunkt der letzten CLN2-Bewertung (zensiert).

Abkürzungen:

HML: Hamburg Motor/Language; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. a.: nicht anwendbar; n. e.: nicht erreicht; NH2/NH3: Natural History-Update 2/Update 3

Morbidität

Endpunkt	Cerliponase alfa	
	N ^a	Mittelwert (SD)
CLN2-Bewertungsskala: ML-Score (0–6 Punkte): 300 mg-Baseline ^b		
190-201/202	23	3,5 (1,2)
190-203	14	4,6 (1,7)
CLN2-Bewertungsskala: ML-Score (0–6 Punkte): Letzte auswertbare Visite Veränderung zu Baseline		
190-201/202	18	Woche 281 ^c –1,2 (0,9)
190-203	10	Woche 145 –0,4 (0,9)
Endpunkt	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Zeit bis zur Krankheitsprogression: Ereignis ^{d e}		
190-201/202	23	12 (52)
Zeit bis zur Krankheitsprogression: Zensierungen ^{d e}		
190-201/202	23	11 (48)
Endpunkt	N ^a	Median [95 %-KI]
Zeit bis zur Krankheitsprogression: Zeit bis zum Ereignis, in Wochen		
190-201/202	23	272 [199; n. e.]
Endpunkt	N ^a	Mittelwert (SD)
Rate der Krankheitsprogression ^f		
190-201/202	23	0,4 (0,5)
190-203	14	0,1 (0,3)
Endpunkt	N	Mittelwert (SD)
EQ-5D-VAS		
DEM CHILD RX: Baseline	20	62,0 (22,4)
DEM CHILD RX: Veränderung zu Baseline – Monat 12	17	3,7 (19,5)

a ITT-Population

b Studie 190-201/202: 300 mg-Baseline entspricht der letzten Messung vor Applikation der ersten 300 mg-Dosis Cerliponase alfa. Studie 190-203: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Applikation Cerliponase alfa.

c Woche 281 ab 300 mg-Baseline der Studie 190-201.

d Ein irreversibler Verlust von ≥ 2 Punkten ist jeder Rückgang um 2 Punkte oder mehr, der sich bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht verbessert hat. Ein irreversibler Wert von 0 ist eine Verschlechterung auf 0 Punkte, die bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht auf einen Wert > 0 angestiegen ist.



- e Die Benennung der Ereignisse und Zensierungen wurden für die Nutzenbewertung entsprechend der graphischen Darstellung mit der Kaplan-Meier-Kurve angepasst. Als Ereignis wird das Erreichen einer Krankheitsprogression definiert. Zensierungen wurden gemäß Dossier ursprünglich bei der letzten Erhebung des CLN2-Scores durchgeführt. Als Ereignis war ursprünglich das Ansprechen (keine Krankheitsprogression) definiert.
- f 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.

Abkürzungen:

CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; ITT: Intention-to-Treat; ML: Motor/Language; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; SD: Standardabweichung

Endpunkt	Cerliponase alfa		Externe Kontrolle		Cerliponase alfa vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert

Zeit bis zur Krankheitsprogression

Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von ≥ 2 Punkten auf der ML/HML-Skala oder eine Reduktion des ML-Scores auf einen Wert von 0-Ereignis

190-201/202 vs. 190-901 NH3 ^{a b}	21 ^c	12 (57) 272 Wochen [182; n. e.]	21 ^c	21 (100) 39 Wochen [26; 56]	0,10 ^d [0,03; 0,28] $\leq 0,0001^e$
190-203 vs. 190-901 NH2 ^{f g}	12 ^{h i}	2 (16,7) n. e. [1.008; n. e.]	29 ^{h i}	19,7 (67,9) 721 Tage [601; 811]	0,11 [0,03; 0,35] ^j k. A. ^k
DEM CHILD RX vs. 190-901 NH3 ^{l b}	21 ^p	6 (28) 25 Monate [20; n. b.]	21 ^p	13 (62) 11 Monate [8; 18]	0,08 ^m [0,02; 0,28] $< 0,0001^n$

Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von ≥ 2 Punkten auf der ML/HML-Skala oder eine Reduktion des ML-Scores auf einen Wert von 0-Zensierungen

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
190-201/202 vs. 190-901 NH3 ^{a b}	21 ^c	9 (43)	21 ^c	0 (0)	-
190-203 vs. 190-901 NH2 ^{f g o}	12 ^{h i}	10 (83,3)	29 ^{h i}	9,3 (31,9)	-
DEM CHILD RX vs. 190-901 NH3 ^{l b}	21 ^p	14 (67)	21 ^p	4 (19)	-

a In Modul 4 post hoc dargestellte Ergebnisse zum 1:1-Matching mit 2 Kriterien: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.

b Die Benennung der Ereignisse und Zensierungen wurden für die Nutzenbewertung entsprechend der graphischen Darstellung mit der Kaplan-Meier-Kurve angepasst. Als Ereignis wird das Erreichen einer Krankheitsprogression definiert. Zensierungen wurden gemäß Dossier ursprünglich bei der letzten Erhebung des CLN2-Scores durchgeführt. Als Ereignis war ursprünglich das Ansprechen (keine Krankheitsprogression) definiert.

c Baseline war definiert für die Studie 190-201/202 als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa 300 mg und für die externe Kontrolle 190-901 NH3 das Alter (in Monaten zum Zeitpunkt der Untersuchung), zu dem das Matching stattfand.

d Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden post hoc anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, adjustiert nach ML-Wert, Alter jeweils zu Baseline, Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht.

e Es wird nicht beschrieben, wie der p-Wert für die Analyse berechnet wurde. Statistische Analysen erfolgten gemäß Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Proportional-Hazard-Modell.

f Es werden die Ergebnisse des 1:3-Matchings mit 3 Kriterien (gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 3 Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C-T, c.509.1G-C) dargestellt. Eine Auswertung anhand eines 1:1-Matchings wurde nicht durchgeführt.

g Ein irreversibler Verlust von 2 Punkten ist jeder Rückgang um 2 Punkte oder mehr, der sich bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht in einen 1-Punkte-Rückgang verbessert hat. Ein irreversibler Wert von 0 ist eine Verschlechterung auf 0 Punkte, die bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht auf einen Wert > 0 angestiegen war. Supportive Analyse zum primären Endpunkt.



- h Gemäß pU kann es durch die unterschiedliche Gewichtung der Kontrollpersonen dazu kommen, dass die Anzahl an Ereignissen keine ganzen Zahlen darstellen. In der Analyse enthalten sind alle Personen der Studie 190-203, denen mindestens ein Matching-Partner zugeteilt wurde.
- i Baseline war definiert für die Studie 190-203 als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa und für die externe Kontrolle 190-901 NH2 das Alter (in Monaten zum Zeitpunkt der Untersuchung), zu dem das Matching stattfand.
- j Die statistische Analyse wurde a priori geplant und mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Adjustierungen auf bestimmte Variablen durchgeführt, da in den Kriterien zum Matching für den indirekten Vergleich die wichtigsten Variablen enthalten seien.
- k Es war keine Berechnung des p-Werts für die Interimsanalyse vorgesehen.
- l In Modul 4 post hoc dargestellte Ergebnisse zum 1:1-Matching mit 2 Kriterien: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.
- m Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden gemäß Präspezifikation anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, adjustiert nach HML-Wert, Alter jeweils zu Baseline, Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht.
- n Während für den indirekten Vergleich der Interventionsstudie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 zur Berechnung des p-Wertes der Likelihood-Test des Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet wurde, fehlen hierzu Angaben für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX. Statistische Analysen erfolgten gemäß Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Proportional-Hazard-Modell.
- o Es wurde zur letzten Erhebung des CLN2-Scores zensiert. Weitere Zensierungsgründe wurden nicht identifiziert.
- p Baseline war definiert für die Registerstudie DEM CHILD RX als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa 300 mg und für die externe Kontrolle 190-901 NH3 als das Alter, zu dem das Matching stattfand.

Abkürzungen:

CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; HML: Hamburg Motor/Language; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; NH2/NH3: Natural History-Update 2/Update 3

Endpunkt	Cerliponase alfa		Externe Kontrolle		Cerliponase alfa vs. Kontrolle
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	Differenz (Kontrolle – Cerliponase alfa) [95 %-KI] p-Wert
Progressionsrate gemessen mittels ML/HML-Skala					
Progressionsrate (Punkte/48 Wochen)^a					
190-201/202 vs. 190-901 NH3 ^b	21 ^c	0,4 (0,5)	21 ^c	2,2 (1,1)	1,79 [1,23; 2,35] < 0,0001 ^d
190-203 vs. 190-901 NH2 ^e	12 ^{c f}	0,1 (0,3)	29 ^{c f}	1,2 (1,0)	1,10 [0,69; 1,52] k. A.
DEM CHILD RX vs. 190-901 NH3 ^g	21 ^h	0,5 (0,4)	21 ^h	1,9 (1,5)	1,42 [0,74; 2,10] 0,0003 ^d

- a 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.
- b In Modul 4 post hoc dargestellte Ergebnisse zum 1:1-Matching mit 2 Kriterien, analog zur ISE-Analyse der Studie 190-201/202; folgende Kriterien waren für das 2-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.
- c Baseline war definiert als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa und für die externe Kontrolle als das Alter (in Monaten zum Zeitpunkt der Untersuchung), zu dem das Matching stattfand.
- d Zweiseitiger t-Test
- e Es werden die Ergebnisse des 1:3-Matchings mit 3 Kriterien (gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 3 Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C→T, c.509.1G→C)) dargestellt.
- f Gemäß pU kann es durch die unterschiedliche Gewichtung der Kontrollpersonen dazu kommen, dass die Anzahl an Ereignissen keine ganzen Zahlen darstellt. In der Analyse enthalten sind alle Personen der Studie 190-203, denen mindestens ein Matching-Partner zugeteilt wurde.
- g 1:1-Matching, 2 Kriterien. Folgende Kriterien waren für das 2-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.
- h Baseline war definiert für die Registerstudie DEM CHILD RX als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa 300 mg und für die externe Kontrolle 190-901 NH3 das Alter, zu dem das Matching stattfand.



Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

190-201/202	24 ^b	0 (0)
190-203	14 ^b	0 (0)
190-504	38 ^c	0 (0)
DEM CHILD RX	24 ^d	0 (0)

SUE mit Inzidenz \geq 5 %, MedDRA-Systemorganklasse

Erkrankungen des Nervensystems

190-201/202	24 ^b	9 (38)
190-203	14 ^b	2 (14)
190-504	38 ^c	6 (16)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

190-201/202	24 ^b	2 (8)
190-203	14 ^b	7 (50)

Erkrankungen des Immunsystems

190-201/202	24 ^b	7 (29)
190-203	14 ^b	3 (21)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

190-201/202	24 ^b	16 (67)
190-203	14 ^b	6 (43)
190-504	38 ^c	5 (13)

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

190-201/202	24 ^b	4 (17)
190-203	14 ^b	1 (7)

Produktprobleme

190-201/202	24 ^b	14 (58)
190-203	14 ^b	1 (7)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

190-201/202	24 ^b	6 (25)
190-203	14 ^b	3 (21)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

190-201/202	24 ^b	4 (17)
190-203	14 ^b	3 (17)

Untersuchungen

190-203	14 ^b	1 (7)
---------	-----------------	-------

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

190-203	14 ^b	1 (7)
---------	-----------------	-------

- Die Erhebung von allen UE/SUE erfolgte ab Implantation des ICV-Zugangs in Studie 190-201/202 und ab Baseline in Studie 190-203. Die Nachbeobachtung der Sicherheitsereignisse betrug 6 Monate nach Verabreichung der letzten Infusion oder vorzeitigem Studienabbruch. Eine Nacherhebung war nicht vorgesehen, bei einer weiterführenden Teilnahme in einer Registerstudie oder einer vom pU gesponserten klinischen Studie.
- Sicherheitspopulation.
- Darstellung bezieht sich auf die Sicherheitspopulation. 2 Personen wurden in die Studien aufgenommen, aber nicht behandelt. Daher umfasst die Sicherheitspopulation nur 38 statt 40 Personen.
- Darstellung bezieht sich auf die Analysepopulation (Sicherheit) des DEM-CHILD-RX-Datensatzes.
- Gemäß Modul 4 steht das TEAE mit der Behandlung in Zusammenhang, wenn das Studienmedikament verabreicht wurde und entweder ein sinnvoller zeitlicher Zusammenhang zum TEAE oder die Möglichkeit besteht, dass durch die Behandlung ein TEAE ausgelöst wurde und es auf keine andere Ursache zurückzuführen ist.
- Gemäß Modul 4 wurden nur behandlungsbezogene TEAE berichtet, die entw. mit dem Studienmedikament oder Zugangs-
vorrichtung in Zusammenhang stehen. Dieser Hinweis findet sich aber nicht in den Studienunterlagen.
- SUE wurden für die Studie DEM CHILD RX nicht berichtet.



- h UE nach CTCAE-Grad 3 traten gemäß Studienbericht bei 16 Personen (67 %) und UE CTCAE-Grad 4 traten bei 3 Personen (13 %) auf.
- i Es wurden UE nach CTCAE-Grad 3 und 4 separat berichtet. Bei einer Person (4 %) trat ein UE Grad 3 und bei 3 Personen (13 %) ein UE Grad 4 auf.

Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k, A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht bestimmbar; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet

ca. 40 bis 58 Patientinnen und Patienten

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

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cerliponase alfa	616 664,70 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. November 2022)

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Cerliponase alfa zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 eingesetzt werden können:

Patientinnen und Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Cerliponase alfa zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Cerliponase alfa eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 24. November 2022 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cerliponase alfa (Neubewertung nach Fristablauf: Neuronale Ceroid-Lipofus:



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cerliponase alfa (Neubewertung nach Fristablauf: Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cerliponase alfa
- **Handelsname:** Brineura
- **Therapeutisches Gebiet:** Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BioMarin Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.10.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.10.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-07-01-D-849)

Modul 1

(PDF 461,40 kB)

Modul 2

(PDF 359,73 kB)

Modul 3A

(PDF 1,72 MB)

Modul 4A

(PDF 14,81 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.10.2022 veröffentlicht:
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/843/>

04.10.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cerliponase alfa (Neubewertung nach Fristablauf: Neuronale Ceroid-Lipofus:
Nutzenbewertung G-BA

(PDF 2,20 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 335,76 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.10.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.11.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.10.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cerliponase alfa - 2022-07-01-D-849*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.11.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.10.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cerliponase alfa (Neubewertung nach Fristablauf: Neuronale Ceroid-Lipofus:
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. November 2022 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Cerliponase alfa**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BioMarin International Ltd	25.10.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	25.10.2022
Dr. med. Angela Schulz Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	25.10.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BioMarin International Ltd						
Herr Füllbier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Reisewitz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Jha	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Kiehlmeier	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf						
Frau Dr. Schulz	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Frau Dr. Nickel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme BioMarin International Ltd

Datum	25.10.2022
Stellungnahme zu	<i>Cerliponase alfa (Brineura®)</i>
Stellungnahme von	<i>BioMarin International Ltd.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (engl. <i>adverse event of special interest</i>)
AR	Unerwünschte Reaktion (engl. <i>adverse reaction</i>)
CI	Konfidenzintervall
CLN2	Neuronale Ceroidlipofuszinose Typ 2
CSR	Klinischer Studienbericht (engl. <i>clinical study report</i>)
CTCAE	Engl. <i>common terminology criteria for adverse events</i>
DEM CHILD	Register zur Erfassung von CLN2-Patienten
DEM CHILD RX	Datenauszug aus dem DEM CHILD Register, der Patienten, die auf kommerzieller Basis mit Cerliponase alfa behandelt wurden, enthält
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. <i>European medicines agency</i>)
FDA	Engl. <i>federal drug administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
(H)ML	(Hamburg) Motor-Language
HR	Hazard Ratio
ICV	Intracerebroventrikulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISE	Engl. <i>integrated Summary of Efficacy</i>
ITT	Engl. <i>intention-to-treat</i>
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Engl. <i>medical dictionary for regulatory activities</i>
NH	Natural History (Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf des DEM-CHILD Registers)
NH-U1	Erstes Update der NH-Population mit Datenschnitt Februar 2015
NH-U2	Zweites Update der NH-Population mit Datenschnitt August 2016
NH-U3	Drittes Update der NH-Population mit Datenschnitt Februar 2021
PedsQL	Engl. <i>pediatric quality of life inventory</i>
PT	Engl. <i>preferred term</i>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QoL	Lebensqualität (engl. <i>quality of life</i>)
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)
SOK	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Unerwünschtes Ereignis, das nach Behandlungsbeginn auftrat (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WCMC	Weill Cornell Medical College

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a) Allgemeine Anmerkung zur Nutzenbewertung</p> <p>Cerliponase alfa stellt heute die Standardtherapie zur Behandlung der Ceroidlipofuszinose Type 2 (CLN2) innerhalb Deutschlands dar. Es handelt sich um eine Enzymersatztherapie zur Behandlung eines seltenen Leidens, die unter außergewöhnlichen Umständen von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen worden ist, so dass die EMA nicht davon ausgeht, dass es möglich ist, über die Zulassungsdaten hinaus weitere – insbesondere randomisiert kontrollierte Daten zu generieren [1]. Da Cerliponase alfa die einzige zugelassene, krankheitsmodifizierende Behandlung der CLN2-Erkrankung darstellt, ist es unethisch, einer pädiatrischen Kontrollpopulation bestehend aus jungen Kindern mit einer lebensbedrohlichen und -limitierenden Erkrankung eine Behandlung mit solch positivem Therapieergebnis zu verwehren. Daher ist eine prospektive Datenerhebung einer Kontrollpopulation nach der Markteinführung von Cerliponase alfa nicht mehr möglich.</p> <p>Der G-BA hatte den ersten Beschluss zu Cerliponase alfa befristet, um einerseits Langzeitdaten der klinischen Studien erneut zu bewerten und andererseits Registerdaten aus der klinischen Praxis für die Neubewertung zu nutzen [2]. Für die Nutzenbewertung wurden seitens BioMarin u. a. 6-Jahresdaten im Vergleich zu einer historischen</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

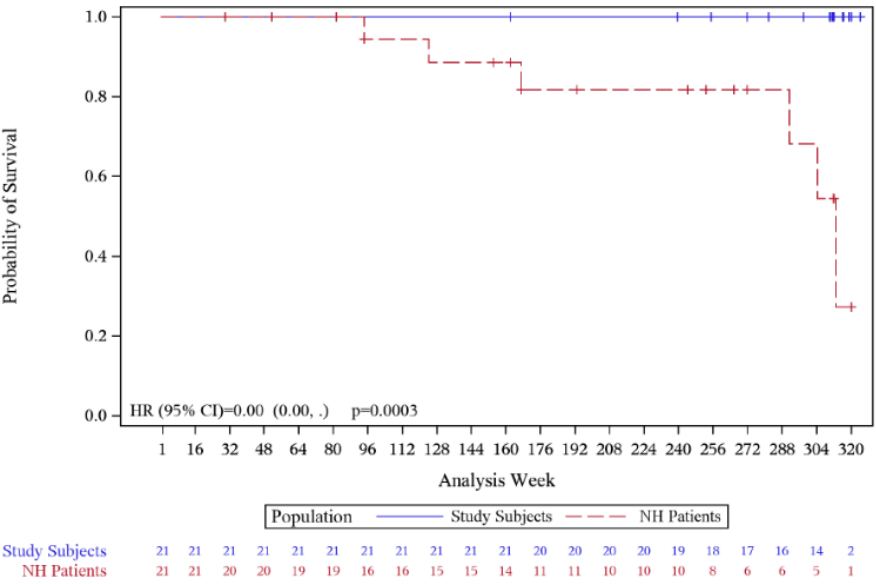
Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kontrollpopulation vorgelegt sowie eine vergleichende Analyse von existierenden deutschen Registerdaten [3]. Grundlage der Analyse stellt ein indirekter Vergleich der einarmigen Cerliponase alfa Studien mit einer historischen Kontrollpopulation dar. Dieser methodische Ansatz wurde für die Zulassung mit der EMA abgestimmt (ISE-Analyse) [4] und auch vom G-BA in der ersten Nutzenbewertung zu Cerliponase alfa akzeptiert [2, 5]. Die vorgelegten Auswertungen gemäß dieses Analyseplans stellen die bestmöglich verfügbare Evidenz im Indikationsgebiet CLN2 dar.</p> <p>Innerhalb der ersten Nutzenbewertung von Cerliponase alfa kam der G-BA in seinen Tragenden Gründen zu folgender Schlussfolgerung: <u>„Die Berücksichtigung des historischen Vergleiches erscheint in Summe auf Basis der sehr seltenen Erkrankung, der pädiatrischen Patientenpopulation und des deterministischen Krankheitsverlaufs gerechtfertigt“</u> [2].</p> <p>Die Nutzenbewertung vom 04. Oktober 2022 [6] stellt den indirekten Vergleich insgesamt in Frage und steht somit in direktem Widerspruch zu den Beurteilungskriterien, die dem Beschluss vom 21. Dezember 2017 zugrunde liegen [2, 5, 7]. Die Neubewertung fokussiert nahezu ausschließlich darauf, Daten und Methodik zu kritisieren, die bereits zuvor akzeptiert worden sind. Dadurch wird die Diskussion der herausragenden Wirksamkeit inklusive der dramatischen Effekte von Cerliponase alfa, die in unterschiedlichen Studien und Registerdatensätzen gezeigt wurden, nahezu vollständig ignoriert [6].</p>	<p><i>Unsicherheiten der indirekten Vergleiche</i></p> <p>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</p>

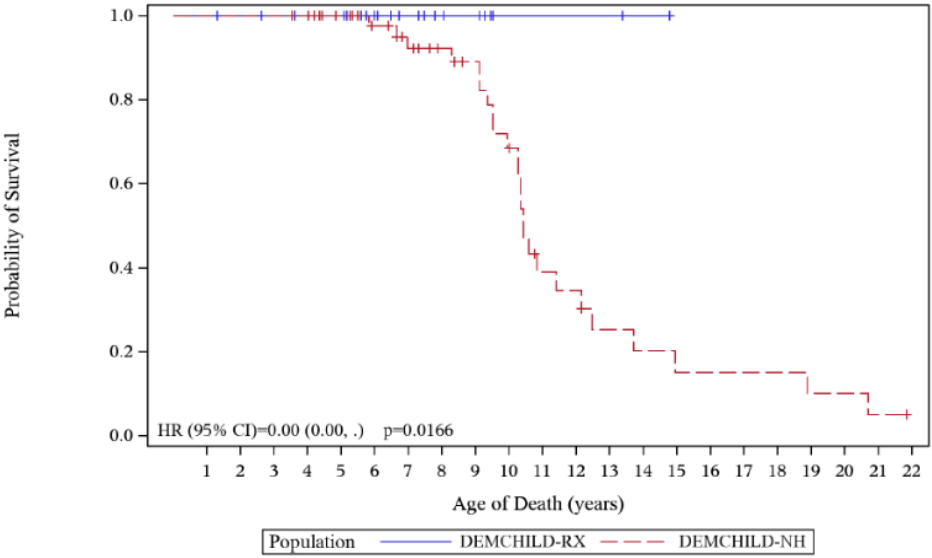
Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die CLN2-Erkrankung stellt eine sehr seltene, pädiatrische Erkrankung mit schwerwiegendem Verlauf dar, die unbehandelt in einem medianen Alter von ca. 10 Jahren zum Tod der Patienten führt [8]. Innerhalb der mit Cerliponase alfa behandelten Studienstudienpopulationen kam es zu keinem Todesfall [3]. Somit wird durch die Behandlung mit Cerliponase alfa die Überlebensrate im Vergleich zur historischen Kontrollpopulation unabhängig von den verwendeten Matching-Kriterien statistisch hoch signifikant gesteigert (siehe Abbildung 1: HR 0,00; 95 % KI 0,0, nicht erreicht; $p=0,0003$) [3]. Insbesondere durch die Anwendung verschiedener Matching-Methoden wird eine Strukturgleichheit der Interventions- und Kontrollgruppe herbeigeführt und das Ergebnis bestätigt [3]. Daher wird davon ausgegangen, dass der Einfluss potenzieller Confounder weniger bedeutsam ist als die hochsignifikanten, klinischen Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben.</p> <p>Dies zeigt sich bei einzelnen Patienten der Studie 190-201/202, die in die Studie 190-504 übergangen, und die bereits seit 2013 bzw. 2014 eine Behandlung (max. Behandlungsdauer 8,6 Jahre) erhalten [9]. Der älteste in die Studien 190-201/202 und 190-504 eingeschlossene Patient wurde im Jahr 2006 geboren und wird seit 2013 ab einem Alter von ca. 7 Jahren mit Cerliponase alfa behandelt [9]. Bemerkenswert ist darüber hinaus, dass sich der statistisch signifikante Überlebensvorteil einer Behandlung mit Cerliponase alfa auch im Behandlungsalltag zeigt: in dem DEM-CHILD RX Registerdatensatz von Patienten, die innerhalb Deutschlands auf kommerzieller Basis mit Cerliponase alfa behandelt wurden, kann</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																		
<p>ebenfalls gegenüber der historischen Kontrolle ein dramatischer Überlebensvorteil gezeigt werden (siehe Abbildung 2: HR: 0,00; 95 % KI 0,0, nicht erreicht; p=0,0166) [3].</p>  <table border="1" data-bbox="197 1098 1070 1141"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th><th>16</th><th>32</th><th>48</th><th>64</th><th>80</th><th>96</th><th>112</th><th>128</th><th>144</th><th>160</th><th>176</th><th>192</th><th>208</th><th>224</th><th>240</th><th>256</th><th>272</th><th>288</th><th>304</th><th>320</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study Subjects</td> <td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>21</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>19</td><td>18</td><td>17</td><td>16</td><td>14</td><td>2</td> </tr> <tr> <td>NH Patients</td> <td>21</td><td>21</td><td>20</td><td>20</td><td>19</td><td>19</td><td>16</td><td>16</td><td>15</td><td>15</td><td>14</td><td>11</td><td>11</td><td>10</td><td>10</td><td>10</td><td>8</td><td>6</td><td>6</td><td>5</td><td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Baseline: Cerliponase alfa (190-201/202, n=21) vs. unbehandelte Kontrolle (NH Update 3, n=21) mit 1:1-Paarbildung (2-Kriterien-Matching). HR: Hazard Ratio. CI: Konfidenzintervall. Study Subjects: Patienten der Studie 190-201/202. NH: Natural History (NH Update 3 Kontrollpopulation). Gemessen wurde die Zeit von Baseline bis zum Tod (Event) oder der letzten Erfassung der CLN2-Skala (zensiert). Das Cox-Modell schloss den Hamburg Motor-Language- bzw. den modifizierten Motor-Language- (HML/ML)-Score und das Alter jeweils zu Baseline</p>		1	16	32	48	64	80	96	112	128	144	160	176	192	208	224	240	256	272	288	304	320	Study Subjects	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	20	20	20	20	20	19	18	17	16	14	2	NH Patients	21	21	20	20	19	19	16	16	15	15	14	11	11	10	10	10	8	6	6	5	1	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Informationen zu früheren Therapien, Begleittherapien oder Vorerkrankungen liegen größtenteils nicht vor, so dass ein Vergleich der</p>
	1	16	32	48	64	80	96	112	128	144	160	176	192	208	224	240	256	272	288	304	320																																														
Study Subjects	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	20	20	20	20	20	19	18	17	16	14	2																																														
NH Patients	21	21	20	20	19	19	16	16	15	15	14	11	11	10	10	10	8	6	6	5	1																																														

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p>als kontinuierliche Kovariate und den Genotyp (häufige Allele) und das Geschlecht als kategoriale Kovariaten ein. Es wurde eine 1:1-Paarbildung basierend auf folgenden Kriterien durchgeführt: gleicher ML-Score zu Baseline, Altersunterschied zu Baseline ≤12 Monate. Quelle: 190-202 Zusätzliche Analysen Abbildung 14.2.2.5.2.2.1 [10]</p>  <table border="1" data-bbox="168 1117 1097 1165"> <tr> <td>DEMCHILD-RX</td> <td>24</td><td>23</td><td>22</td><td>21</td><td>21</td><td>14</td><td>11</td><td>7</td><td>6</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>DEMCHILD-NH</td> <td>52</td><td>52</td><td>52</td><td>51</td><td>45</td><td>38</td><td>33</td><td>29</td><td>26</td><td>20</td><td>9</td><td>8</td><td>5</td><td>4</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td> </tr> </table> <p>Abbildung 2: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens: Cerliponase alfa (DEMCHILD RX, n=24) vs. unbehandelte Kontrolle (NH Update 3, auswertbare Population, n=52) ohne 1:1-Paarbildung. HR: Hazard Ratio. CI: Konfidenzintervall. DEM-CHILD RX: mit Cerliponase alfa behandelte Patienten des DEM-CHILD Registers. DEMCHILD-NH: Natural History (NH Update 3 Kontrollpopulation des DEM-CHILD Registers).</p>	DEMCHILD-RX	24	23	22	21	21	14	11	7	6	2	2	2	2	1	0	DEMCHILD-NH	52	52	52	51	45	38	33	29	26	20	9	8	5	4	3	3	3	3	2	2	1	0	<p>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. 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</p>
DEMCHILD-RX	24	23	22	21	21	14	11	7	6	2	2	2	2	1	0																									
DEMCHILD-NH	52	52	52	51	45	38	33	29	26	20	9	8	5	4	3	3	3	3	2	2	1	0																		

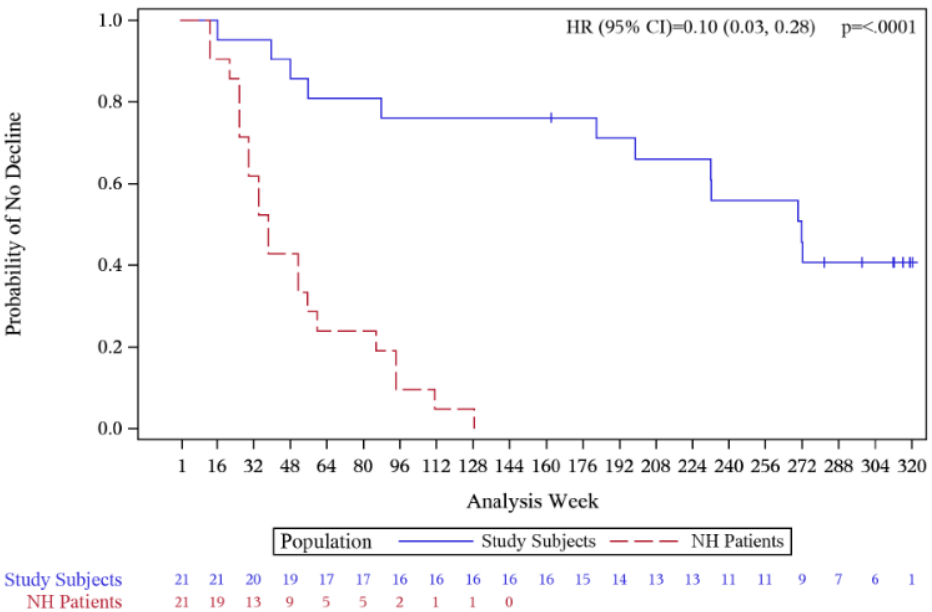
Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemessen wurde die Zeit von der Geburt bis zum Tod (Event) oder der letzten Erfassung der CLN2-Skala (zensiert). Das Cox-Modell beinhaltet den Hamburg Motor-Language- bzw. den modifizierten Motor-Language- (HML/ML)-Score sowie das Alter jeweils zu Baseline als kontinuierliche Kovariaten und den Genotyp (häufige Allele) und das Geschlecht als kategoriale Kovariaten. Quelle: DEM-CHILD RX TLG Abbildung 14.2.2.5.2 [11]</p> <p>Zusätzlich zu dem Mortalitätsvorteil zeigt sich unter Cerliponase alfa eine signifikante Verbesserung der Morbidität, indem der Fortschritt der Erkrankung erheblich verlangsamt wird [3]. Die behandelten Patienten haben ein um 90 % verringertes Risiko einen Verlust von 2 Punkten auf der HML/ML-Skala bzw. einen HML/ML-Score von 0 zu erreichen (siehe Abbildung 3: HR 0,10; 95 % KI 0,03, 0,28; $p \leq 0,0001$), wobei der Verlust eines Punktes auf der HML/ML-Skala dem Verlust eines wichtigen Meilensteins der motorischen bzw. der sprachlichen Funktionen entspricht [3]. Der gemessene Verlust des HML/ML-Werts um mehr als 2 Punkte bzw. das Absinken des HML/ML-Wertes auf einen Wert von 0 stellt somit ein klares Maß für die Morbidität dar, bei dem ein „dramatischer“ Effekt zugunsten von Cerliponase alfa gezeigt wird. Die Robustheit dieses Effektes wird in der Langzeitstudie 190-201/202, der Studie 190-203 und dem DEM-CHILD RX Datensatz bestätigt [3].</p> <p>Dieser Effekt spiegelt sich ebenfalls in der beobachteten Progressionsrate wider. Während in der Studie 190-201/202 unter Verwendung nach 1:1-Paarbildung (2-Kriterien: HML/ML-Score und Alter zu Baseline) die unbehandelten Patienten der NH-U3 Kontrollpopulation skaliert auf 48 Wochen im Schnitt 2,20 (95 % KI 1,68; 2,72) Punkte verlieren, so verlieren die mit Cerliponase alfa behandelten Patienten im</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Veränderung der CLN-2 Bewertungsskala zu Baseline</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichen Zeitraum lediglich 0,41 (95 % KI 0,17; 0,64) Punkte, entsprechend einer statistisch hochsignifikanten Differenz von 1,79 (95 % KI 1,23; 2,35; $p < 0,0001$) Punkten [3]. Auch dieser Effekt wird durch alle Analysen der Langzeitstudie 190-201/202, der Studie 190-203 und des DEM-CHILD RX Datensatzes bekräftigt [3].</p> <p>Sowohl die Ereigniszeitanalysen als auch die Analysen der Progressionsrate (skaliert auf 48 Wochen) beweisen, dass die Behandlung mit Cerliponase alfa zu einem signifikant längeren Erhalt wichtiger motorischer und sprachlicher Funktionen führt [3].</p>	<p>In der Studie 190-203 zeigt sich für die ML-Skala bis Woche 145 im Mittel eine Verringerung des Scores um 0,4 Punkte.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Progressionsrate</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse der Krankheitsprogression gemessen mittels 0 – 6 Punkte HML/ML-Skala (irreversible Abnahme um ≥ 2 Punkte oder Wert von Null): Cerliponase alfa (190-201/202, n=21) vs. unbehandelte Kontrolle (NH Update 3, n=21) nach 1:1-Paarbildung (2-Kriterien-Matching). HR: Hazard Ratio. CI: Konfidenzintervall. Study Subjects: Patienten der Studie 190-201/202. NH: Natural History (NH Update 3 Kontrollpopulation). Gemessen wurde die Zeit von Baseline bis zur ersten stabilen Abnahme des Hamburg Motor-Language- bzw. modifizierten Motor-Language- (HML/ML)-Scores um ≥ 2 Punkte oder Wert von Null (Event) oder bis zur letzten Erfassung der CLN2-Skala (zensiert). Ein irreversibler Verlust von 2 Punkten ist jeder Rückgang um 2 Punkte oder mehr, der sich bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht in einen 1-Punkte-Rückgang verbessert hat. Ein irreversibler Wert von 0 ist eine Verschlechterung auf 0 Punkte, die</p>	<p>Im Beschluss sind die Ergebnisse der Progressionsrate für die Studien 190-201/202 und 190-203 dargestellt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 war für die Interimsanalyse nicht vorgesehen.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht auf einen Wert >0 angestiegen war. Das Cox-Modell umfasst den ML-Wert und das Alter jeweils zu Baseline als kontinuierliche Kovariaten sowie den Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht als kategoriale Kovariaten.</p> <p>Die Auswertungszeitpunkte berücksichtigen CLN2-Daten relativ zur ersten 300 mg-Infusion für 190-201/202 Patienten und relativ zum Alters-Matching für NH Update 3 Patienten. Folgende Kriterien wurden zum 1:1-Matching verwendet: gleicher HML/ML-Score zu Baseline, Altersunterschied zu Baseline ≤12 Monate.</p> <p>Quelle: 190-202 Zusätzliche Analysen Abbildung 14.2.1.1.6 [10]</p> <p>Somit kann für die Wirksamkeitsendpunkte zusammengefasst werden, dass es unter einer Behandlung mit Cerliponase alfa zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens und zu einer signifikanten Stabilisation bzw. Verlangsamung der Krankheitsprogression (Morbidität) kommt. Die Ergebnisse der ersten Nutzenbewertung aus dem Jahr 2017 werden durch die neuen Daten vollumfänglich bestätigt und sogar um den Endpunkt Mortalität erweitert. Es erscheint nicht angemessen, die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Bewertung des Zusatznutzens von Cerliponase alfa nicht zu berücksichtigen, insbesondere da die Möglichkeit zur Erhebung prospektiver Daten der Kontrollpopulation nicht gegeben ist.</p> <p>Die in dem gegenständigen Dossier beinhaltete Studie 190-201/202 wurde bereits innerhalb der ersten Nutzenbewertung vorgelegt [12]. Es handelt sich bei dem vorgelegten Dossier um die Präsentation von neueren Datenschnitten mit Langzeitdaten, die jedoch anhand der gleichen, bereits vom G-BA im ersten Verfahren akzeptierten Methodik</p>	<p>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.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Cerliponase alfa.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[2, 5] ausgewertet wurden. Es erscheint somit nicht plausibel, dass die zuvor vom G-BA akzeptierte Methodik [2, 5] im erneuten Verfahren kritisiert wird.</p> <p>Mit Hilfe des geplanten historischen Vergleiches werden auch in den neuen Analysen Effekte in der Größenordnung eines „dramatischen“ Effektes beobachtet (vgl. Abbildung 1, Abbildung 2, Abbildung 3) [3]. Laut IQWiG Allgemeine Methoden 6.1 handelt es sich bei einem „dramatischen“ Effekt um einen Effekt, der nicht mehr allein durch Störgrößen erklärt werden kann [13]. Somit ändern potenzielle Confounder das Ergebnis der hier vorgelegten Studien nicht mehr. Des Weiteren wird in den Allgemeinen Methoden 6.1 beschrieben, dass ein „dramatischer“ Effekt zur Ableitung des Nutzens herangezogen werden kann, wenn er den deterministischen Krankheitsverlauf umkehrt [13]. Der Anforderung, dass der deterministische Krankheitsverlauf gut dokumentiert sein muss [13], wurde innerhalb des ersten Nutzenbewertungsverfahrens von Cerliponase alfa mit der Beschreibung von Studie 190-901 (Originalanalyse und Supplemental Report) bereits vollständig nachgekommen [12].</p> <p>Spezifisch wird ebenfalls in den Allgemeinen Methoden 6.1 angegeben: <i>„Wenn z. B. von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für die Ableitung eines Nutzens sein können“</i> [13]</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Somit wird laut den Allgemeinen Methoden 6.1 im Falle eines „dramatischen“ Effektes sogar eine Fallserie als ausreichend angesehen [13]. Im Gegensatz dazu werden für Cerliponase alfa Daten von mehreren, prospektiv geplanten klinischen Studien vorgelegt, die von <i>real-world-evidence</i> Daten (DEM-CHILD RX) aus Deutschlands größtem CLN2-Register bestätigt werden [3]. Insbesondere ist dabei hervorzuheben, dass es sich bei der Studie 190-901 zum historischen Verlauf ebenfalls nicht um eine Fallserie, sondern um eine systematische Erfassung der Patienten handelt. Durch die zusätzliche Anwendung einer 1:1- bzw. 1:3-Paarbildung wird eine Vergleichbarkeit der Daten sichergestellt. Vor diesem Hintergrund erscheint es nicht nachvollziehbar, dass der historische Vergleich bei dem sehr gut dokumentierten, deterministischen Verlauf der CLN2-Erkrankung selbst bei Vorlage mehrerer Endpunkte mit „dramatischem“ Effekt in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Endpunkte und Methodik des indirekten Vergleichs von Cerliponase alfa gegenüber einer historischen Kontrollpopulation wurden bereits im Beschluss des G-BA aus dem Jahr 2017 akzeptiert [2, 5, 7]. Die nunmehr vorgelegten Langzeitdaten aus der Studie 190-201/202 bestätigen die früheren Ergebnisse und zeigen darüber hinaus einen dramatischen Effekt beim Endpunkt Mortalität (HR 0,00; 95 % KI 0,0, nicht erreicht; p=0,0003) [3].</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die weiteren Studien und insbesondere auch die Ergebnisse des DEM-CHILD Registers bestätigen die Studienergebnisse auch im Behandlungsalltag [3]. Die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte in den Kategorien Mortalität und Morbidität befinden sich nach wie vor in der Größenordnung eines „dramatischen“ Effektes, der in allen Studien gezeigt wird [3]. Der für die Bewertung herangezogene indirekte Vergleich mit einem 2-Kriterien-Matching führt nicht zu Verzerrungen, die die Wirksamkeit von Cerliponase alfa in Frage stellen können.</p>	<p>gezeigten Vorteile in der Morbidität erhärten und um einen Vorteil in der Mortalität erweitern.</p> <p>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.</p>
<p>b) Allgemeine Angaben zur Krankheitsschwere</p> <p>Die CLN2-Erkrankung stellt eine schwerwiegende Erkrankung mit fatalem Krankheitsverlauf dar, die nach Symptombeginn unweigerlich zum Tod der Patienten führt [8]. Dementsprechend handelt es sich bei allen in die Studien und historischen Kohorten eingeschlossenen Patienten um solche mit schweren Krankheitsverläufen und eine „Selektion hin zu Patienten mit schwereren Krankheitsverläufen“ ist nicht möglich.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die verwendeten Krankheitsskalen dienen nicht dazu, zwischen verschiedenen Krankheitsschweren zu unterscheiden, sondern dazu zu bestimmen, in welcher Phase des Krankheitsverlaufs sich der Patient befindet [8, 14, 15]. Durch die Verwendung des Matching-Kriteriums „HML/ML-Score“ wird sichergestellt, dass sich die Patienten in der gleichen Phase der Erkrankung befinden, um eine Vergleichbarkeit zu erzielen. Darüber hinaus wird das Alter der Patienten als Matching-Kriterium herangezogen. Daten der Originalanalyse der historischen Kontrolle 190-901 zeigen, dass bei Patienten innerhalb der gleichen Krankheitsphase ein ähnlicher Krankheitsverlauf zu erwarten ist [8, 16].</p>	

c) Allgemeine Anmerkungen zum indirekten Vergleich

Der G-BA führt in seiner Nutzenbewertung vom 04. Oktober 2022 zusammenfassend an, dass der historische Vergleich unter Angabe der folgenden Gründe nicht berücksichtigt werden kann [6]:

- 1) Keine systematische Literaturrecherche zur Identifikation der Confounder, Unklarheit wie die Kriterien zur Paarbildung identifiziert wurden
- 2) Unklarheit, warum in Studie 190-203 eine 1:3-Paarbildung unter Verwendung des 3-Kriterien-Matchings anstatt des 2-Kriterien-Matchings durchgeführt wurde
- 3) Unzureichende Informationen bzgl. der historischen Kontrollpopulation und mögliche Selektionseffekte
- 4) Die Datenerhebung innerhalb der historischen Kontrolle erfolgte teilweise retrospektiv
- 5) Die Vergleichbarkeit der HML- und ML-Skala ist nicht abschließend belegt
- 6) Angaben zu den Beobachtungs- und Erhebungszeiträumen
- 7) Zur Maximierung der Bildung geeigneter Matching-Paare wird nicht ausreichend auf eine Strukturgleichheit zwischen beiden Patientenpopulationen geachtet.
- 8) Keine vergleichenden Daten zum Endpunkt Sicherheit
- 9) Eine Überprüfung der Vollständigkeit, Repräsentativität und Selektion der externen Kontrollen ist derzeit nicht möglich

Anmerkungen:

- 1) Matching-Kriterien (generell):

Durch die Berücksichtigung des historischen Vergleiches innerhalb der Beschlussfassung der ersten Nutzenbewertung [2, 5, 7], wurden

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

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ebenfalls die Matching-Kriterien „HML/ML-Wert“ und „Alter“ vom G-BA akzeptiert. Demnach erscheint es nicht nachvollziehbar, dass die Matching-Kriterien, die bereits akzeptiert worden sind, in diesem neuen Verfahren in Frage gestellt werden. Die finale Analyse der Studie 190-201/202 wurde nach Rücksprache mit den Zulassungsbehörden unter Verwendung des 3-Kriterien-Matchings mit dem dritten Kriterium „Anzahl häufig vorkommender Allele“ durchgeführt, da dies von der amerikanischen Zulassungsbehörde gefordert wurde. Aus Gründen der Konsistenz und basierend auf der vorherigen Bewertung durch den G-BA wurden für die Nutzenbewertung zusätzliche Analysen unter Verwendung des ursprünglichen 2-Kriterien-Matchings durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl das 2- als auch das 3-Kriterien-Matching zu einem robusten Ergebnis in ähnlicher Größenordnung führen (Vgl. Modul 4) [3].</p> <p>Die Auswahl der Confounder „HML/ML-Werte“ und „Alter zum Zeitpunkt des HML/ML-Werts“ basierte auf der Studie 190-901 zur historischen Kontrolle (Originalanalyse) [16], die bereits innerhalb des ersten Nutzenbewertungsverfahrens von Cerliponase alfa ausführlich beschrieben wurde (siehe damaliges Modul 4 Seite 80ff für detaillierte Informationen) [12]. Die Studie belegt einen deterministischen Verlauf der CLN2-Erkrankung, was auch der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum ersten Beschluss bestätigt [2].</p> <p>Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, hatten die meisten Patienten einen sehr vorhersehbaren Krankheitsverlauf mit Symptombeginn im Alter zwischen 2 und 4 Jahren, einem anschließenden, raschen Verlust der</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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“,</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>motorischen und sprachlichen Funktionen bis hin zum vollständigen Verlust aller motorischen und sprachlichen Funktionen im Alter von 4 bis 7 Jahren.</p> <p>Ausreißer sind vor allem durch ein späteres Erkrankungsalter und eine langsamere Progression in den frühen Krankheitsstadien gekennzeichnet; aber auch die späteren Stadien sind typischerweise durch einen fortschreitenden, schnellen Funktionsverlust gekennzeichnet. Ein späterer Krankheitsbeginn wird durch das Kriterium „Alter“ beim Matching berücksichtigt.</p> <p>Abbildung 5 zeigt des Weiteren eine Korrelation des HML-Werts und des Alters der Betroffenen. Nach einer anfänglichen Plateauphase mit einem HML-Wert von 6, fällt der HML-Wert in der rapiden Progressionsphase linear ab bis er ein Plateau von 0 Punkten erreicht. Die Geschwindigkeit des Funktionsverlustes gemessen anhand der HML-Skala beträgt im Median 2 – 2,7 Punkte pro Jahr (190-901 Originalanalyse Tabelle 9.1.1 und 9.1.2) [16]. Dies wird ebenfalls durch Daten der Kohorten des Weill Cornell Medical Colleges (WCMC) bestätigt (Abbildung 5).</p>	<p>„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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

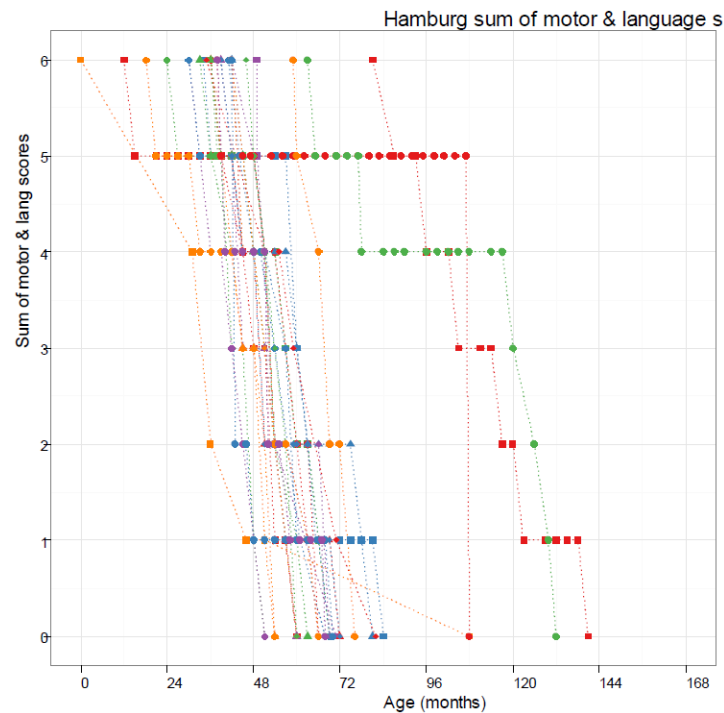


Abbildung 4: Patientenindividueller HML-Score (0 – 6 Punkte) von unbehandelten CLN2-Patienten des DEM-CHILD Registers (n=29).
Quelle: Studie 190-901 Originalanalyse Abbildung 9.2.2 [16].

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

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.

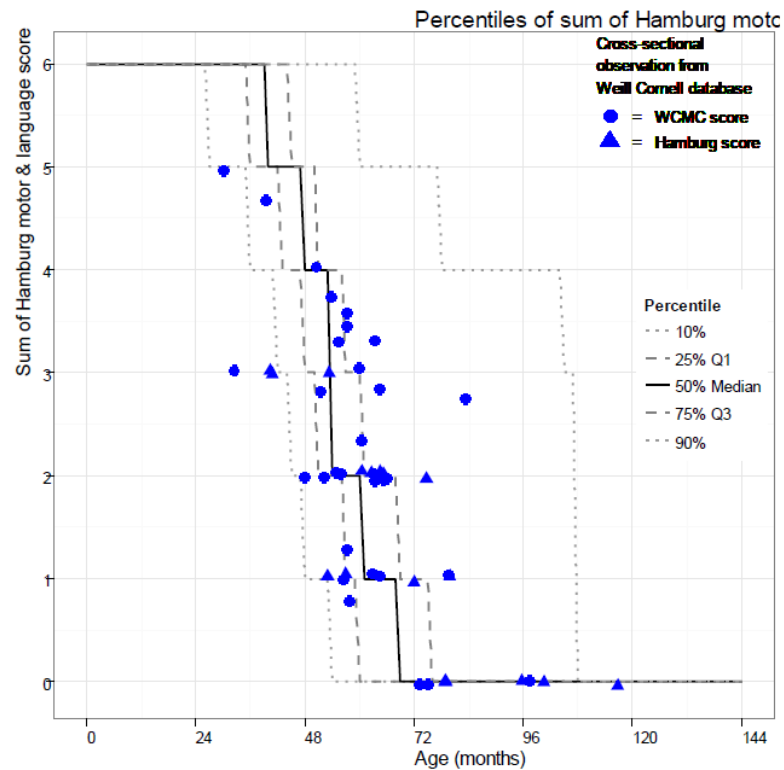


Abbildung 5: Vergleich von motorischen und sprachlichen Fähigkeiten unbehandelter CLN2-Patienten des DEM-CHILD Registers (n=29) und der WCMC-Kohorten (n=49). Innerhalb des DEM-CHILD Registers wurden die Daten anhand der HML-Skala (0 – 6 Punkte) erhoben. Es handelt sich um longitudinale Daten. Der Median und die Perzentilen sind als Linien dargestellt. Innerhalb der WCMC-Population wurden Querschnittsdaten erhoben, die patientenindividuell in der Abbildung markiert sind. Dabei wurde in Kohorte 1 (n=31, Punkte) die motorischen und sprachlichen Fähigkeiten anhand der WCMC-Skala und in Kohorte 2 (n=18, Dreiecke) anhand der HML-Skala erhoben. Quelle: Studie 190-901 Originalanalyse Abbildung 9.3.1 [16]

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anhand der Originalanalyse von Studie 190-901 wurde gezeigt, dass die Erkrankung ab dem Zeitpunkt des ersten Verlustes der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten deterministisch verläuft. Daher kann gefolgert werden, dass Patienten, die im gleichen Alter einen ersten Verlust der Fähigkeiten erfahren bzw. einen ähnlichen HML/ML-Wert aufweisen, einen ähnlichen Krankheitsverlauf haben.</p> <p>Aus diesen Gründen werden der HML/ML-Wert und das Alter zum Zeitpunkt des HML/ML-Werts als ausschlaggebende Kriterien für die Paarbildung angesehen. Innerhalb der ISE-Analyse zu Studie 190-201 wurden zudem zahlreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Güte der 1:1-Paarbildungsmethode zu bestätigen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Many-to-one Matching- 1.000 Simulationen zur Paarbildung eingesetzt, bei denen, verglichen mit der Primäranalyse, weniger komplexe Methoden zur Paarbildung verwendet wurden- Erweiterung eines 1:1-Paarbildungskriteriums (Altersunterschied zu Baseline) auf 21 Monate- Änderung des Paarbildungs-Algorithmus, sodass die Quadratsumme des Abstands zwischen HML/ML-Score und Alter (in Monaten) zu Baseline ≤ 36 und das mittlere Abstandsquadrat möglichst niedrig ist- Analysen unter Ausschluss von Patientenpaaren mit einem ML-Wert von 6 zu Baseline	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- Analysen unter Ausschluss von Patientenpaaren mit einem ML-Wert von 6 oder 1 zu Baseline</p> <p>Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen konnten innerhalb der Responderanalyse und der Progressionsrate keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Paarbildungsmethoden festgestellt werden (Vgl. Modul 4 Tabelle 4-52, 4-53 und 4-57) [3]. Daher handelt es sich bei den beiden Kriterien HML/ML-Wert und Alter um valide Paarbildungskriterien.</p> <p>Zusammenfassend basiert die Auswahl der Matching-Kriterien auf den Ergebnissen der Studie 190-901 zum historischen Verlauf (HML/ML-Wert und Alter) und auf Vorgaben der Zulassungsbehörden (Genotyp). Somit sind diese als angemessen anzusehen.</p> <p>2) <u>Matching-Kriterien (Studie 190-203):</u></p> <p>Ein Ziel der supportiven Studie 190-203 war es zu untersuchen, ob bei Patienten, die vor Krankheitsbeginn auf die Behandlung eingestellt werden, der Krankheitsbeginn hinausgezögert wird und auch die Krankheitsprogression weniger ausgeprägt verläuft [3]. Daher wurden in Studie 190-203 auch junge, präsymptomatische Patienten mit ML-Werten von 6 zu Baseline eingeschlossen (siehe Modul 4) [3]. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss war $3,0 \pm 1,46$ Jahre [3]. Von insgesamt 14 Patienten waren 8 (57,1 %) Patienten bei Studieneinschluss jünger als 3 Jahre und 7 (50,0 %) wiesen einen ML-Score von 6 zu Baseline auf [3].</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei sehr jungen Patienten mit einem ML-Wert von 6 ist die Wahrscheinlichkeit, mehrere mögliche Matching-Partner anhand der Kriterien „HML/ML-Wert“ und „Alter“ zu finden, höher als bei Patienten mit einem ML <6. Daher wird es als sinnvoll und notwendig erachtet, ein drittes Kriterium zur eindeutigeren Paarbildung zu verwenden. Daher wurde das dritte Kriterium „gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele“ von der Zulassungsbehörde (FDA) vorgegeben und angewandt. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass das dritte Kriterium „gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele“ an dieser Stelle zu Verzerrungen geführt hat. Daher wurde anstatt einer 1:1-Paarbildung eine 1:3-Paarbildung durchgeführt, bei der einem behandelten Patienten bis zu drei Patienten der unbehandelten Kontrolle zugewiesen wurden. Somit kann die zuvor erwähnte, potenzielle Verzerrung durch die Verwendung des Durchschnittswertes der Kontrollpatienten reduziert werden. Die Effektstärken der Wirksamkeitsendpunkte belegen trotz der potenziellen Verzerrung, dass eine vorzeitige Therapie der Patienten mit erheblichen Vorteilen in Bezug auf den Krankheitsverlauf verbunden ist.</p> <p>3) <u>Unzureichende Informationen bzgl. der historischen Kontrollpopulation und mögliche Selektionseffekte</u></p> <p>Bereits in den tragenden Gründen der ersten Nutzenbewertung von Cerliponase alfa wurde mit der Originalanalyse der Studie 190-901</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bestätigt, dass es sich bei CLN2 um eine Erkrankung mit deterministischem Verlauf handelt [2]. Diese Ergebnisse wurden ebenfalls durch Daten der WCMC-Kohorte bestätigt (siehe Abbildung 5) und vom G-BA akzeptiert [2, 5, 7]. Die CLN2-Erkrankung verläuft in allen Fällen schwer und ab Symptombeginn in ähnlichem Maße (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5). Die HML/ML-Skala bestimmt die Krankheitsphase, nicht die Krankheitsschwere [8, 14]. Daher ist eine Selektion von „Patienten mit schwererem Krankheitsverlauf“ innerhalb der historischen Kontrolle nicht möglich. Da der HML/ML-Wert und das Alter zum Zeitpunkt des HML/ML-Werts in der Paarbildung berücksichtigt wird, befinden sich die gematchten Patienten im selben Alter und in derselben Phase der Krankheitsprogression und sind somit vergleichbar.</p> <p>Außer Cerliponase alfa existiert keine krankheitsmodifizierende Behandlung. Symptomatische Therapien zielen auf die Behandlung von epileptischen Anfällen und Schmerzen ab [17, 18]. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Domäne „Krampfanfälle“ von der Begleitmedikation beeinflusst wird. Aus diesem Grund wurde sie nicht im primären Endpunkt aufgenommen und innerhalb der Analysen nur supportiv dargestellt. Die Domänen „Motorik“, „Sprache“ und „Visus“ hingegen werden jedoch nicht von den Begleitmedikamenten beeinflusst [17, 18]. Daher stellen sie <u>unabhängig</u> von der medizinischen Vorgeschichte und den Begleitmedikationen zuverlässige Endpunkte zur Bestimmung der Wirksamkeit von Cerliponase alfa dar.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zudem wurde innerhalb der ersten Nutzenbewertung die historische Kontrolle auch ohne Vorlage von Informationen zur medizinischen Vorgeschichte und den Begleitmedikationen vom G-BA für den indirekten Vergleich akzeptiert [2, 5, 7]. Insgesamt sind 87,8 % der gesamten, bereits vom G-BA akzeptierten NH-U1 Population (n=74) auch Teil der NH-U2/3 Population (n=69) (siehe Abbildung 6). Umgekehrt sind 94,2 % der NH-U2/3 Population (n=69) auch in der NH-U1 Population enthalten (n=74). Aufgrund der weitgehenden Deckungsgleichheit der Populationen zur historischen Kontrolle, ist es nicht nachvollziehbar, warum diese in der erneuten Nutzenbewertung infrage gestellt wird.</p> <p>Im Anhang der Stellungnahme werden die Baseline- und Patientencharakteristika der historischen Kontrollpopulationen und der behandelten Studienpopulationen zur Verfügung gestellt [19]. Darin enthalten sind Angaben zum Geburtsjahr, dem Alter bei Krankheitsbeginn, dem Alter bei Diagnose, dem Genotypen und dem Baseline HML/ML-Score. Für die auswertbare NH-U3 Population zum Vergleich mit der Studie 190-201/202 wird zudem das Alter zu 300 mg-Baseline, das Geschlecht, der HML- und der HMLVS-Score zu Baseline dargestellt.</p> <p>Geburtsjahre der NH-U2/3 Population (n=69): Ein (1 %) Patient wurde zwischen 1960 – 1969, 3 (4 %) Patienten zwischen 1970 – 1979, 2 (3 %) Patienten zwischen 1980 – 1989 geboren. Mit einer Anzahl von 25 (36 %) bzw. 29 (42 %) wurden die meisten Patienten zwischen 1990 – 1999 bzw. 2000 – 2009 geboren. Es wurden 9 (13 %) Patienten nach 2010 geboren. Die Geburtsjahre der auswertbaren und der gematchten NH-U2/3</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Populationen unterscheiden sich nicht von der Gesamten NH-U2/3 Population. Im Vergleich dazu wurden alle Patienten der Studien 190-201/202, 190-203 und des DEM-CHILD RX Datensatzes zwischen 2000 – 2009 und 2010 – 2019 geboren.</p> <p>Alter bei Krankheitsbeginn und Diagnose: Das mittlere (SD) Alter der gesamten NH-U2/3 Population (n=69) lag bei 2,9 (0,85) Jahren bei Krankheitsbeginn und bei 4,0 (2,18) Jahren bei Diagnose. Auch hierbei wurden keine Unterschiede zu den auswertbaren oder den gematchten NH-U2/3 Populationen festgestellt. Die Baseline-Charakteristika der Studie 190-201/202 und die des DEM-CHILD RX Datensatzes unterscheiden sich nicht von denen der historischen Kontrollpopulationen. Durch den gezielten Einschluss sehr junger Patienten in die Studie 190-203 war das Diagnosealter dieser Studienpopulation dementsprechend niedriger.</p> <p>Genotyp: Insgesamt wurden bei 12 (17 %) Patienten der gesamten NH-U2/3 Population (n=69) zwei häufig vorkommende Allele (c.622C>T, c.509-1G>C) nachgewiesen. Bei 45 (65 %) Patienten war ein häufig vorkommendes Allel vorhanden und 12 (17 %) wiesen andere Mutationen auf. Auch hier wurden keine Unterschiede zu den auswertbaren oder den gematchten NH-U2/3 Populationen festgestellt und die Populationen der Interventionsstudien waren dem ebenfalls ähnlich.</p> <p>HML/ML-Score zu Baseline der auswertbaren Populationen: Baseline-Werte können nicht für alle Populationen berechnet werden. So liegen beispielsweise nicht für alle Patienten der gesamten NH-U2/3 Population</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(n=69) Messwerte vor. Für die auswertbaren NH-U2/3 tritt zudem die folgende Besonderheit auf: Die Patienten der auswertbaren Populationen sind solche, für die mehrere Messwerte vorliegen. Daher muss einer von mehreren Werten ausgewählt werden, der als Baseline definiert wird. Innerhalb der auswertbaren NH-U3 Population zum Vergleich mit Studie 190-201/202 wurden die Einschlusskriterien der Studie 190-201/202 (HML-Score ≥ 3, Alter ≥ 3 Jahre) verwendet, um die Baseline der auswertbaren NH-U3 Population als den ersten HML-Wert < 6 in einem Alter ≥ 3 Jahre zu definieren. Hierbei betrug der mittlere (SD) HML-Wert zu Baseline 4,5 (0,77) Punkte. Da jedoch innerhalb von Studie 190-203 und dem DEM-CHILD RX Datensatz keine untere Altersgrenze in den Einschlusskriterien spezifiziert wurde, ist es nicht möglich innerhalb der auswertbaren Populationen der historischen Kontrolle einen Startzeitpunkt und somit einen Baseline-Wert auszuwählen.</p> <p>HML/ML-Score zu Baseline der gematchten Populationen: Bei der Paarbildung wird Baseline durch das Alter und den HML/ML-Wert zum Zeitpunkt des Matchings definiert. Innerhalb des Vergleiches mit Studie 190-201/202 wiesen die gematchten NH-U3 Populationen (n=17 bei 3-Kriterien bzw. n=21 bei 2-Kriterien) einen mittleren (SD) HML-Wert von 3,5 (1,33, 3-Kriterien) bzw. 3,5 (1,25, 2-Kriterien) Punkten auf. Dieser lag im Vergleich zur auswertbaren NH-U3 Population (n=42) etwas niedriger, da die Patienten zum Zeitpunkt der Paarbildung älter waren (mittleres (SD) Alter zu 300 mg Baseline: 4,0 (0,92) Jahre für die auswertbare Population (n=42) vs. 4,6 (0,72) Jahre für das 3-Kriterien-Matching (n=17) bzw. 4,6 (0,70) Jahre für das 2-Kriterien-Matching (n=21)). Die gematchte NH-U3 Population (n=21) zum Vergleich mit den DEM-CHILD RX</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten wies einen mittleren (SD) HML-Wert von 3,9 (1,58) zu Baseline auf und die gematchte NH-U2-Population (n=29) zum Vergleich mit Studie 190-203 einen Wert von 5,1 (1,25). Dabei liegt der Baseline-Wert der gematchten NH-U2 Population höher als der der anderen NH-U3 Populationen, da die Patienten ebenfalls deutlich jünger waren und sich somit in einer früheren Phase der Erkrankung befanden.</p> <p>Zu der auswertbaren NH-U3 Population (n=42) zum Vergleich mit Studie 190-201/202 liegen zudem weitere Baseline Merkmale vor [20]. Von den n=42 Patienten waren n=17 (40 %) weiblich und n=25 (60 %) männlich. Zu den häufigsten ersten klinischen Symptomen zählen Krampfanfälle (62 %) sowie sprachliche (45 %) und motorische Schwierigkeiten (38 %). Bei 43 % der Patienten lag der HML-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 5 – 3 Punkten, bei 31 % zwischen 2 – 0 Punkten und bei 26 % war der HML-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose unbekannt.</p> <p>Zusammenfassend weist die CLN2-Erkrankung immer einen deterministischen, schweren und rapiden Verlauf auf, wodurch eine Selektion von Patienten mit „schwerer Erkrankung“ ausgeschlossen werden kann. Ein Vergleich der Patientencharakteristika in Bezug auf das Geburtsjahr, das Alter bei Krankheitsbeginn und das Alter bei Diagnosestellung zeigt, dass die auswertbaren und gematchten NH-U2/3 Populationen als repräsentativ für alle DEM-CHILD Patienten der historischen Kontrolle angesehen werden können [19].</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4) <u>Teilweise retrospektive Datenerhebung innerhalb der historischen Kontrolle</u></p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass in dem hier vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung die gleiche Methodik innerhalb der Studie 190-901 verwendet wurde wie in der früheren Nutzenbewertung. Auch die Kontrollgruppe ist weitgehend identisch geblieben und wurde nur in Bezug auf die längere Beobachtungszeit der Studie 190-202 angepasst. Einige Patienten der Kontrollpopulation hatten die Möglichkeit in die Studie zu wechseln, so dass die historische Kontrolle um diese Patienten bereinigt werden musste. Bereits die erste Nutzenbewertung von Cerliponase alfa basierte auf einer historischen Kontrolle mit teilweise retrospektiver Datenerhebung, da bei dieser seltenen Erkrankung nicht die Möglichkeit bestand, eine prospektive Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf durchzuführen [1]. Das Vorgehen zur Erhebung dieser Daten ist in der Studie 190-901 sowie deren Supplemental Reports beschrieben [16, 21, 22]. Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, allerdings führte dies nicht zu einer generellen Ablehnung der Vergleichspopulation [2]. In den Tragenden Gründen zum Beschluss bestätigte der G-BA im damaligen Verfahren, dass „keine Hinweise darauf vorliegen, dass sich die aus der retrospektive Datenerhebung resultierende mögliche Verzerrung nur in eine Richtung (Über- bzw. Unterschätzung) ausgewirkt hat“ [2]. Da sich an diesem Sachverhalt nichts geändert hat, ist es nicht gerechtfertigt, bereits akzeptierte Methoden nun abzulehnen.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5) <u>Die Vergleichbarkeit der HML- und ML-Skala ist nicht abschließend belegt</u></p> <p>Die HML-Skala stellt ein innerhalb der Erkrankung etabliertes Instrument zur Messung der Krankheitsprogression dar [8, 15]. Die motorische und die sprachliche Domäne der ursprünglichen Hamburg-Skala (im Folgenden als HML-Skala bezeichnet) wurden für die Studien geringfügig modifiziert (ML-Skala), um einerseits objektive Ankerpunkte zu erhalten und andererseits die Abgrenzung zwischen den Kategorien zu präzisieren. Diese Änderungen wurden während eines Treffens von CLN2-Experten und Vertretern der ersten beiden Studienzentren festgelegt. Hierbei wurde sichergestellt, dass die beiden Messinstrumente miteinander vergleichbare Ergebnisse liefern [14].</p> <p>Bereits in der ersten Nutzenbewertung von Cerliponase alfa wurde ein Vergleich der HML- und der ML-Skala vorgenommen [12]. Trotz Verwendung verschiedener Skalen war der G-BA innerhalb des ersten Verfahrens der Auffassung, dass auszuschließen ist, dass die durch die Unsicherheiten des primären Endpunktes „bedingte Verzerrung allein verantwortlich für die beobachteten großen Unterschiede in den Veränderungen der ML-/HML-Skala zugunsten von Cerliponase alfa [ist]“ [2]. Die hier vorgelegten Langzeitdaten stellen neuere Datenschnitte der Studie 190-201/202 dar, die anhand der gleichen Methodik erhoben und ausgewertet wurden. Es erscheint nicht nachvollziehbar, warum die Methodik im damaligen Verfahren vom G-BA akzeptiert wurde und im gegenständlichen Verfahren nicht.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6) <u>Angaben zu Beobachtungs- und Erhebungszeiträumen</u></p> <p>Tabellen zur mittleren Beobachtungsdauer der behandelten Patienten aus den Studien 190-201/202 und 190-203, sowie der für den indirekten Vergleich verwendeten Kontrollpatienten befinden sich im Anhang der Stellungnahme [23].</p> <p>Die mittlere (SD) Follow-up Dauer von Baseline bis zum letzten ML-Messwert betrug 297,7 (36,53) Wochen für die ITT-Population (n=23) der Studie 190-201/202. Mit 296,2 (39,10, 3-Kriterien n=17) Wochen und 295,7 (37,64, 2-Kriterien n=21) Wochen wiesen die gematchten 190-201/202 Patienten ähnliche Beobachtungszeiträume auf. Für die Gesamtheit der NH-U3 Kontrollpopulation liegt die Beobachtungsdauer von n=60 der n=69 Patienten vor und die Zeit bis zur letzten HML-Messung betrug 241,4 (204,24) Wochen. Die Beobachtungsdauer der auswertbaren NH-U3 Population (n=42) beträgt 298,1 (SD 205,72). In den gematchten Populationen scheint die Beobachtungsdauer der Kontrollpatienten mit 188,6 (83,40, 3-Kriterien n=17) Wochen und 186,3 (93,01, 2-Kriterien n=21) etwas kürzer. Dies ist darauf zurückzuführen, dass innerhalb der auswertbaren Population der erste HML-Wert <5 in einem Alter ≥ 3 Jahren als Baseline definiert wurde, während bei der 1:1-Paarbildung das Alter bei Paarbildung als Baseline definiert wurde. Somit wurde für manche der gematchten Kontrollpatienten ein späterer HML-Wert als Baseline definiert und die Beobachtungsdauer ist dementsprechend kürzer.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die mittlere (SD) Follow-up Dauer von Baseline bis zum letzten ML-Messwert betrug 136,9 (34,33) Wochen für die ITT-Population (n=14) der Studie 190-203 und 133,6 (35,86) Wochen für die gematchte Population (n=12). Für die Gesamtheit der NH-U2 Kontrollpopulation liegt die Beobachtungsdauer von n=60 der n=69 Patienten vor. Die Zeit bis zur letzten HML-Messung betrug 232,0 (186,75) Wochen. Die Beobachtungsdauer der auswertbaren NH-U2 Population (n=53) betrug 253,1 (184,59) Wochen. Nach der 1:3-Paarbildung beträgt die Beobachtungsdauer der historischen Kontrolle (n=29) 112,1 (38,19) Wochen. Dies ist ebenfalls, wie für Studie 190-201/202 beschrieben, darauf zurückzuführen, dass in der gematchten Population ggf. ein späterer HML-Wert als Baseline definiert wurde und die Beobachtungsdauer dementsprechend kürzer ist.</p> <p>Der Datenschnitt der NH-U3 Population stammt aus dem Jahr 2021 und der Datenschnitt der NH-U2 Population aus dem Jahr 2016. Trotzdem ist die mittlere (SD) Behandlungsdauer der NH-U3 Population mit 241,4 (204,24) Wochen nur 9,1 Wochen länger als die Beobachtungsdauer der gesamten NH-U2 Population mit 232,0 (186,75) Wochen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nur wenige Patienten der historischen Kontrolle nach dem Datenschnitt 2016 noch am Leben waren und teilweise nach 2017 aus der historischen Kontrolle ausschieden, da sie eine Behandlung mit Cerliponase alfa begonnen haben.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>7) <u>Zur Maximierung der Bildung geeigneter Matching-Paare wird nicht ausreichend auf eine Strukturgleichheit zwischen beiden Patientenpopulationen geachtet</u></p> <p>Der Auffassung des G-BA wird nicht zugestimmt. Die 1:1- bzw. 1:3-Paarbildung hatte zum Ziel eine Strukturgleichheit zwischen den behandelten und den unbehandelten Patienten zu schaffen. Insbesondere in Studie 190-201/202 zeigten Analysen unter Verwendung verschiedener Matching-Partner (2-Kriterien-Matching, 3-Kriterien-Matching, sowie Sensitivitätsanalysen der Studie 190-201) einen robusten Effekt, der zudem in der Größenordnung eines „dramatischen“ Effekts lag und somit der Einfluss von Störfaktoren sehr unwahrscheinlich erscheinen lässt [3]. Zudem wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, die zeigen, dass weder Alter, Geschlecht, noch die Region in den Endpunkten „Zeit bis zum ersten irreversiblen Verlust von ≥ 2 Punkten oder einem irreversiblen Score von 0 auf der ML-Skala“ und „Progressionsrate“ Effektmodifikatoren darstellen [3].</p> <p>Die Mehrzahl der auswertbaren Patienten der historischen Kontrollgruppen wurde in dem Zentrum in Hamburg rekrutiert (> 80 %), welches gleichzeitig auch das größte Zentrum der Interventionsstudien ist (50 % der Studie 190-201/202, 83,3 % der gematchten 190-203 Population). Die Behandlung der CLN2-Erkrankung war bis zur kommerziellen Einführung von Cerliponase alfa (Brineura®) in</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deutschland im Jahr 2017 rein symptomatisch und es stehen keine sonstigen krankheitsmodifizierenden Therapien zur Verfügung [17]. Daher ist es unwahrscheinlich, dass sich die symptomorientierte Behandlung oder andere Therapiemaßnahmen zwischen den Patienten der historischen Kontrolle (mehrheitlich in dem Zentrum in Hamburg) und den Teilnehmern der Interventionsstudien erheblich unterscheiden. Sollten dennoch geringfügige Unterschiede zwischen den Interventionsstudien und der historischen Kontrolle bestehen, wie z. B. optimierte Behandlung im Rahmen einer prospektiven, klinischen Studie, können diese nicht den deutlichen, „dramatischen“ Effekt von Cerliponase alfa auf die Mortalität sowie die motorischen und sprachlichen Funktionen erklären.</p> <p>8) <u>Keine vergleichenden Daten zum Endpunkt Sicherheit</u></p> <p>Cerliponase alfa erhielt 2017 eine Zulassung unter außergewöhnlichen Zuständen [1]. Somit wurde auch von der Zulassungsbehörde anerkannt, dass eine Ergänzung der erhobenen Daten nicht möglich ist [1]. Insbesondere sind RCTs im vorliegenden Indikationsgebiet als unethisch anzusehen, da zum einen die Notwendigkeit zur Implantation eines ICV-Ports besteht und zum anderen Cerliponase alfa als einzige krankheitsmodifizierende Therapie den schwerkranken Kindern nicht vorenthalten werden könnte, wie es in einer Kontrollgruppe der Fall wäre. Aus diesem Grund wurde ein indirekter Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe durchgeführt.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da weder eine zweckmäßige Vergleichstherapie noch eine sonstige kausale Therapie existieren, können Daten für einen Vergleich der Sicherheit nicht existieren und auch nicht fehlen. Vielmehr müssen bei der Schadensabwägung die unerwünschten Ereignisse in der klinischen Studie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung bewertet werden (5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO) [24].</p> <p>Nebenwirkungen, die mit der Cerliponase alfa Behandlung in Verbindung stehen, sind gut beherrschbar und nur in seltenen Fällen von einem CTCAE-Grad ≥ 3 (vgl. Modul 4) [3]. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass keiner der mit Cerliponase alfa behandelten Patienten verstorben ist und keiner der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen hat. Dies zeigt eindeutig, dass der medizinische Nutzen der Behandlung mit Cerliponase alfa dem Risiko deutlich überlegen ist.</p> <p>9) <u>Eine Überprüfung der Vollständigkeit, Repräsentativität und Selektion der externen Kontrollen ist derzeit nicht möglich</u></p> <p>Das DEM-CHILD Register ist ein unabhängiges Forschungsprogramm und stellt die weltweit größte Datenbank internationaler Patientendaten der CLN2-Erkrankung dar. Es existieren keine anderen Datensätze, die der Grundgesamtheit der Erkrankung näherkämen, bzw. eine höhere externe Validität gewährleisten (siehe systematische Literaturrecherche in Modul 4) [3].</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Auswahl der evaluierbaren Patienten aus der Gesamtheit der DEM-CHILD Patienten erfolgte nach prädefinierten Kriterien in Anlehnung an die Einschlusskriterien der klinischen Studien. Hier sei wiederholt darauf hingewiesen, dass die Auswahlkriterien darauf ausgerichtet sind, Patienten zu identifizieren, die einerseits genügend Messwerte zur Analyse aufweisen und sich andererseits in der rasch fortschreitenden Progressionsphase befinden, da die Assay-Sensitivität im historischen Vergleich sonst nicht gewährleistet wäre.</p> <p>Dieser Auswahlschritt hat jedoch keinen Bezug zur Schwere der Erkrankung, sondern bezieht sich ausschließlich auf eine bestimmte Phase des Krankheitsverlaufs.</p> <p>Des Weiteren wurden die Datenerhebung und Qualitätssicherung der historischen Datensets von den Gesundheitsbehörden (FDA, EMA) auditiert, die finale Auswahl der zulassungsbegründenden Patientenpopulation war von den Gesundheitsbehörden vorgegeben, und die Analysen der historischen Vergleiche wurde von den Gesundheitsbehörden analytisch nachvollzogen und geprüft. Diese Qualitätssicherung auf individueller Patientenebene wäre beispielsweise bei der Durchführung eines historischen Vergleichs unter Bezug auf wissenschaftliche Publikationen (peer-reviewed) nicht gegeben.</p> <p>Ein Vergleich der Raten der Krankheitsprogression von Patienten aus dem DEM-CHILD Register mit der Krankheitsprogression aus den unabhängigen WCMC-Kohorten zeigt eine hohe Übereinstimmung und ist mit einem Abfall des ML/HML Scores von ≥ 2 Punkten/48 Wochen in</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Phase der schnellen Krankheitsprogression zweifelsfrei konsistent (siehe Abbildung 5). Somit ist davon auszugehen, dass die Daten des DEM-CHILD Registers als repräsentativ für die Gesamtheit der CLN2-Patienten erachtet werden können. Zudem liegen für den Endpunkt Mortalität die Ergebnisse weiterer unabhängiger Analysen vor, die das im DEM-CHILD Register beobachtete, mediane Todesalter bestätigen [25-28].</p> <p>Insgesamt kann festgehalten werden, dass es sich bei dem DEM-CHILD Register um eine für CLN2 repräsentative Datenbank handelt. Das Studiendesign, die Überprüfungen der historischen Datensets durch die Zulassungsbehörden und die Analysemethodik stellen sicher, dass die Patienten aus den Studien mit der historischen Kontrollpopulation vergleichbar sind.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Innerhalb des ersten Nutzenbewertungsverfahrens von Cerliponase alfa wurde der indirekte Vergleich und die dazu verwendete Methodik vom G-BA berücksichtigt und akzeptiert [2, 5, 7]. Die Befristung des ersten Beschlusses sah die Vorlage einerseits von Langzeitdaten der gleichen klinischen Studien und andererseits von Registerdaten aus der klinischen Praxis vor [2]. Da die verwendete Methodik in enger Absprache mit den Zulassungsbehörden erstellt und bereits zuvor vom G-BA bewertet wurde [2, 5, 7], hat BioMarin die gleiche Datenbasis und Methodik bei der Erstellung des Dossiers für die Neubewertung verwendet. Bei der</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung eines Arzneimittels werden die Daten herangezogen, die auch für die Zulassung verwendet worden sind. Insofern sollten die auf den bereits vom G-BA akzeptierten Methoden [2, 5, 7] beruhenden Analysen des vorgelegten Dossiers auch in der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf akzeptiert werden.</p>	<p>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.</p>

d) Allgemeine Anmerkungen zu den Registerdaten

Das DEM-CHILD Register stellt das größte und einzige CLN2-Register in Deutschland dar und ist somit geeignet, um *real-world-evidence* innerhalb des deutschen Versorgungskontextes zu generieren. Dabei zu erwähnen ist, dass es sich hierbei nicht um ein von BioMarin geführtes Register handelt, sondern um ein unabhängiges Forschungsprogramm. Dementsprechend kann BioMarin keinen Einfluss auf die Datenerhebung ausüben.

Ab der Markteinführung von Cerliponase alfa im Jahr 2017 wurden fast alle noch lebenden CLN2-Patienten des DEM-CHILD Registers auf die Enzymersatztherapie eingestellt und es kam somit zu keiner zeitgleichen Erfassung der NH-Patienten und der Patienten des DEM-CHILD RX Datensatzes (siehe Anhang Abbildung 7). Nur in seltenen Einzelfällen wurde keine Behandlung initiiert. Bei diesen Einzelfällen handelte es sich um solche Patienten, die bereits vor der Markteinführung von Cerliponase alfa ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium erreicht hatten und die klinische Entscheidung getroffen wurde die Therapie nicht mehr einzuleiten. Die unbehandelten Patienten haben **nicht** eine schwerere Form der CLN2-Erkrankung, sondern sie befinden sich im Endstadium der Erkrankung.

An dieser Stelle ist erneut hervorzuheben, dass alle CLN2-Patienten nach Symptombeginn einen schweren Krankheitsverlauf erfahren, der unweigerlich in ihrem Tod endet [8]. Die verwendeten Krankheitskalen dienen nicht dazu, zwischen verschiedenen Krankheitsstadien zu unterscheiden, sondern dazu, zu bestimmen, in welcher Phase des Krankheitsverlaufs sich ein Patient befindet [8, 14]. Somit ist auch eine

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.

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Selektion der NH-Update 3 Patienten hin zu schwereren Krankheitsverläufen nicht möglich.</p> <p>Zum Datenschnitt Dezember 2020 waren innerhalb des DEM-CHILD Registers n=52 Patienten registriert, die sich unter Behandlung mit Cerliponase alfa befanden (siehe Anhang Abbildung 7). Von diesen waren n=23 zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder zuvor in den interventionellen Studien 190-201/202 und 190-203 eingeschlossen und in diesem Rahmen auf Cerliponase alfa eingestellt. Ziel der DEM-CHILD RX-Analyse war, die Verwendung von Cerliponase alfa im deutschen Versorgungskontext zu dokumentieren. Aus diesem Grunde wurden seitens Biomarin vom DEM-CHILD Register nur Datensätze solcher Patienten angefragt, die außerhalb interventioneller Studien auf die Therapie eingestellt wurden und deren Verlauf mindestens 6 Monate dokumentiert wurde (DEM CHILD RX Datensatz). Von insgesamt n=52 behandelten Patienten verblieben nach Abzug der n=23 Studienteilnehmer dementsprechend n=29 Patienten, die im deutschen Versorgungskontext auf Cerliponase alfa eingestellt wurden. Für n=5 Patienten lagen weniger als 6 Monate Follow-up und dementsprechend zu wenige Messwerte vor, um einen Krankheitsverlauf jenseits einer Baseline-Messung beschreiben zu können, weshalb sie als nicht auswertbar eingestuft wurden. Daher wurden nur Daten für n=24 Patienten (DEM CHILD RX Datensatz) an BioMarin übermittelt. Aus diesem Grunde sind Analysen zu den Wirksamkeitsendpunkten nur für die n=24 auswertbaren Patienten möglich.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Behandlung der n=24 ausgewerteten Patienten wurde außerhalb der strikten Regularien von klinischen Studien initiiert und spiegelt somit den deutschen Versorgungskontext wider. Es handelt sich daher um die bestmögliche <i>real-world</i> Evidenz zur Therapie mit Cerliponase alfa im Versorgungsalltag, die die in den klinischen Studien beobachtete, herausragende Wirksamkeit von Cerliponase alfa bestätigt. Die in dem DEM-CHILD RX Datensatz enthaltenen Patienten ähnelten bzgl. ihrer Charakteristiken (mittleres Alter bei Krankheitsbeginn: 3,4 Jahre, mittleres Alter zu Baseline: 5,1 Jahre, mittlerer ML-Wert zu Baseline 3,9 Punkte) stark denen von Studie 190-201/202 (mittleres Alter bei Krankheitsbeginn: 3,4 Jahre, mittleres Alter zu 300 mg-Baseline: 5,0 Jahre, mittlerer ML-Wert zu 300 mg-Baseline 3,5 Punkte) (vgl. Modul 4 Tabelle 4-39 und 4-40) [3].</p> <p>Auch in den Registerdaten wurden „dramatische“ Effekte beobachtet (siehe Abbildung 2) [3]. Ebenfalls ist anzumerken, dass in dem Register auch Daten zur Sicherheit erhoben wurden, die darlegen, dass die Behandlung mit Cerliponase alfa in der Regel gut toleriert wird. Daher kann nicht nachvollzogen werden, warum der DEM-CHILD RX Datensatz keine Berücksichtigung innerhalb der Nutzenbewertung findet.</p> <p>Zur Analyse der DEM-CHILD RX Daten von kommerziell behandelten Patienten (n=24) wurde ein indirekter Vergleich mit der auswertbaren NH-Update 3 Population (n=53) vorgenommen [3]. Dabei konnte unter Verwendung der gesamten auswertbaren Populationen ein „dramatischer“ Effekt bei der Analyse des Gesamtüberlebens festgestellt werden (siehe Abbildung 2: HR: 0,00; 95 % KI 0,0, nicht erreicht;</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>p=0,0166) [3]. Analysen des HML/ML-Scores wurden nach 1:1-Paarbildung mit n=21 Paaren durchgeführt und zeigten ebenfalls „dramatische“ Effekte. So war im Vergleich zur historischen Kontrolle unter Behandlung mit Cerliponase alfa die Wahrscheinlichkeit, einen Verlust von ≥ 2 HML/ML-Punkten oder einen HML/ML-Score von 0 zu erfahren, um 92 % reduziert (HR 0,08; 95 % KI 0,02; 0,28, $p < 0,0001$) und die Progressionsrate um 1,42 (SE 0,33, $p = 0,0003$) HML/ML-Punkte pro 48 Wochen geringer [3]. Der G-BA gibt an, dass die Ergebnisse der HML/ML-Analysen nicht in der Nutzenbewertung dargestellt werden, da nicht die vollständige auswertbare Population, sondern nur die gematchten Populationen analysiert wurden. Ein Vergleich der Patientencharakteristika (siehe Modul 4 Tabelle 4-40 [3]) zeigt jedoch, dass die gematchte Population als repräsentativ für die gesamte auswertbare Population erachtet werden kann. Daher wird der Einschätzung des G-BA nicht gefolgt. Eine Auswertung der Gesamtpopulation ohne Matching im Hinblick auf den Endpunkt HML/ML-Skala ist des Weiteren nicht möglich, da keine Baseline für die Patienten der historischen Kontrolle definiert werden kann (ausführlichere Erklärung siehe Seite 26).</p> <p>Der G-BA kritisiert weiterhin, dass die Beobachtungsdauer der Patienten des DEM-CHILD RX Datensatzes im Vergleich zu den klinischen Studien 190-201/202 und 190-203 kürzer ist. Jedoch wird nicht beachtet, dass die klinischen Studien bereits lange vor der Marktzulassung starteten, während eine Beobachtung der DEM-CHILD RX Patienten erst mit der Marktzulassung von Cerliponase alfa beginnen konnte. Die mittlere Beobachtungsdauer der n=24 DEM-CHILD RX Patienten betrug 104,3 (SD</p>	<p>Zum möglichen Einfluss bestimmter Genotypen liegen bisher keine Publikationen vor, dieser soll im Rahmen der Studie 190-504 untersucht werden.</p> <p>Die Ergebnisse der Registerstudie DEM CHILD RX werden im Beschluss zur Nutzenbewertung von Cerliponase alfa berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>63,85, Median 72,1, Spanne 22,4 – 218,6) Wochen [3]. Somit werden auch für die DEM-CHILD RX Patienten Langzeitdaten über einen mittleren Zeitraum von zwei Jahren präsentiert. Die Mindestdauer von Studien zu chronischen Behandlungen von 24 Wochen wird somit deutlich überschritten.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Der DEM-CHILD RX Datensatz beinhaltet Daten von 24 im deutschen Versorgungsalltag auf Cerliponase alfa eingestellten Patienten. Diese beinhalten alle zum Zeitpunkt des Datenschnitts in Register eingeschlossenen und mit Cerliponase alfa behandelten Patienten, die Messwerte für mindestens ein halbes Jahr Behandlungszeit vorliegen hatten, und nicht zuvor in einer interventionellen Studie eingeschlossen waren. Dieser Datensatz wird für die Nutzenbewertung als maßgeblich erachtet, da er den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt. Die Daten dieser n=24 Patienten zeigen im Vergleich zur historischen Kontrolle insbesondere bei dem Endpunkt Gesamtüberleben einen „dramatischen“ Effekt, der darlegt, dass die in den Studien beobachtete Wirksamkeit auch im Versorgungsalltag erreicht werden kann. Auch werden mit der mittleren Behandlungsdauer von 104,3 Wochen (entsprechend 2 Jahren) Langzeitdaten geliefert. Daher ist es nicht nachvollziehbar, warum die Ergebnisse der DEM-CHILD RX Kohorte mit n=24 Patienten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde.</p>	

e) **Allgemeine Anmerkungen zum Patientenfluss**

Patienten zum historischen Verlauf:

Nähere Informationen zum Patientenfluss der NH-Populationen sind im Anhang in Abbildung 6 dargestellt [29]. Von den ursprünglich in NH-U1 eingeschlossenen n=74 Patienten entzogen n=9 ihre Einverständniserklärung und n=4 neue Patienten kamen hinzu. Somit ergibt sich für NH-U2 eine Gesamtanzahl von n=69 Patienten. Die Patienten der NH-U2 und NH-U3 Populationen sind identisch.

Die auswertbare NH-U1-Population für den Vergleich mit Studie 190-201 enthielt insgesamt n=41 Patienten. In der finalen Analyse der Langzeitstudie 190-201/202 wurde die auswertbare NH-U3 Population mit n=42 Patienten für den indirekten Vergleich verwendet. Der Unterschied zwischen den auswertbaren NH-U1 und NH-U3 Patienten zum Vergleich mit Studie 190-201/202 wird wie folgt erklärt [29]: Ein Patient der NH-U1 Population entzog seine Einverständniserklärung und n=9 neue Patienten kamen hinzu. Von den n=9 neu in die auswertbare Population eingeschlossenen Patienten handelte es sich bei n=3 um Patienten, die dem Register neu hinzugefügt wurden, und bei n=6 um solche Patienten, die vorher aufgrund unzureichender Messwerte nicht auswertbar waren, zum neueren Datenschnitt jedoch aufgrund neuer Messwerte auswertbar wurden. Es ergab sich somit eine neue auswertbare Population von n=49 Patienten. Von diesen wurden jedoch nochmals n=7 Patienten ausgeschlossen, da sie in die Studie 190-201/202 gewechselt sind. Somit ergibt sich für die auswertbare NH-U3 Population eine Anzahl von n=42 Patienten.

Patientenfluss zwischen den verschiedenen Studien:

Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Patientenfluss zwischen den Studien und Datensets ist im Anhang in Abbildung 8 dargestellt. Von der gesamten NH-Update 3 Population (n=69) wechselten n=7 Patienten in die Studie 190-201/202 und n=2 Patienten begannen eine Behandlung mit Cerliponase alfa und wurden somit im DEM-CHILD RX Datenset eingeschlossen. Keine Patienten der NH-U3 Kontrollpopulation wechselten in Studie 190-203. Nach Abschluss der Studien 190-201/202 und 190-203 wechselten jeweils n=6 Patienten von jeder Studie in die Registerstudie 190-504.</p> <p>Somit kam es zur doppelten Erfassung einiger Patienten in Studie 190-504 und den Studien 190-201/202 und 190-203. Dies war jedoch erwünscht, da die Studie 190-504 dazu dienen sollte weiter Langzeitdaten bereits vorbehandelter Patienten insbesondere in Bezug auf die Sicherheit der Behandlung zu erheben. Aus diesem Grund war ebenfalls eine Aufteilung der Patienten in bereits vorbehandelte Patienten (190-504) und neu behandelten Patienten (DEM-CHILD RX) vorgesehen. Es kam zu keiner doppelten Erfassung von 190-504 Patienten und dem DEM-CHILD RX Datensatz. Der erste deutsche Patient wurde im Dezember 2021 in Studie 190-504 eingeschlossen, während der DEM-CHILD RX Datensatz einen früheren Datenschnitt von 2020 darstellt.</p>	

f) Allgemeine Anmerkungen zur Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nur für die mit Cerliponase alfa behandelten Patienten erhoben.

Der Endpunkt wurde innerhalb der historischen Kontrolle nicht erfasst. Die historische Kontrolle besteht aus Patienten des DEM-CHILD Registers, welches das größte, unabhängige Register zur Erfassung von CLN2-Patienten in Deutschland darstellt. Das Register ist nach wie vor die einzige maßgebliche Quelle für Daten zum natürlichen Verlauf der CLN2-Erkrankung. In der Vergangenheit enthielt das DEM-CHILD Register keine Instrumente zur Messung der Lebensqualität. Daher war es nicht möglich, einen indirekten Vergleich mit der unbehandelten Kontrollpopulation durchzuführen. In den letzten Jahren wurden jedoch Instrumente zur Lebensqualität in das DEMCHILD-Register aufgenommen (siehe DEM CHILD RX Datensatz) [11].

PedsQL™ Kernmodul

Innerhalb der Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse des PedsQL™ Kernmoduls berücksichtigt [6]. Allerdings fand innerhalb der Nutzenbewertung keine Interpretation dieser Ergebnisse statt.

Die Domänen des PedsQL™ Kernmoduls werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (nie) bis 4 (fast immer) bewertet und in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei 100 dem bestmöglichen Zustand und 0 dem schlechtesten Zustand entspricht. Gemäß den Kriterien des IQWiG, stellen nur Veränderungen > 15 % der Skalenspannweite eine spürbare Veränderung für die Patienten dar [13]. Angewandt auf das PedsQL™ Instrument entspricht dies einem Schwellenwert von ± 15 Punkten im

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.

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleich zu Baseline. Zu Woche 193 der Studie 190-202 (entsprechend Woche 242 ab Beginn der Studie 190-201) kam es in den Domänen emotionale Kompetenz (+2,2 Punkte, SD 20,45), soziale Kompetenz (-10,3 Punkte, SD 15,04), schulische Kompetenzen (-13,2 Punkte, SD 25,89), sowie dem Psychosozialen Summenscore (-5,6 Punkte, SD 10,58) somit zu <u>keiner klinisch relevanten Veränderung</u> für die Patienten [3]. Insbesondere in Anbetracht der langen Beobachtungsdauer von 242 Wochen (entsprechend über 4,6 Jahre) ist es von großer Bedeutung, dass die behandelten Patienten innerhalb dieser Zeit keine spürbaren Veränderungen erfuhren, während viele Patienten der historischen Kontrolle zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben waren (vgl. Modul 4) [3].</p> <p>Die einzige klinisch relevante Veränderung wurde in der Domäne körperliche Kompetenz mit -30,9 (SD 23,38) Punkten in Woche 193 der Studie 190-202 im Vergleich zu Baseline festgestellt [3]. Bis zu Woche 97 der Studie 190-202 (entsprechend einer Gesamtdauer von 122 Wochen bzw. 2,34 Jahren seit dem Beginn der Behandlung in Studie 190-201) wurde jedoch auch in der Domäne körperliche Kompetenz keine spürbare Veränderung > 15 % verzeichnet [3]. Ein spürbarer (>15 %) Verlust von Punkten zum Ende der Studie könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten im Mittel 0,7 (SD 0,62) Punkte auf der motorischen (M)-Skala und 1,1 (SD 0,83) Punkte auf der Visu- (V)-Skala der CLN2-Krankheitsskala verloren haben (siehe Modul 4) [3], die sich nach aber erst nach über 2,3 Jahren Behandlung auf die körperliche Kompetenz auswirken. Da die Patienten der historischen Kontrolle im gleichen Zeitraum allerdings 2,4 (SD 0,49) M-Punkte und 2,2 (SD 0,89) V-</p>	<p>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.</p> <p>Für den Interimsstudienbericht der Studie 190-203 wurden keine Ergebnisse zum PedsQL vorgelegt. Der Endpunkt wurde in der Studie 190-504 nicht erhoben.</p> <p>Für die Studie DEM CHILD RX war eine deskriptive Auswertung der einzelnen Dimensionen, des psychosozialen Gesundheits-Summenscores 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.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, können anhand der Ergebnisse zum Endpunkt PedsQL keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p><i>Infant Toddler Quality of Life Questionnaire (IT-QoL-97)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkte verloren haben [3], wäre bei unbehandelten Patienten mit deutlich höheren Punkteverlusten innerhalb der PedsQL™ Domäne körperliche Kompetenzen zu rechnen.</p> <p><u>PedsQL™ Modul für familiäre Belastungen</u></p> <p>Der G-BA hat das PedsQL™ Modul für familiäre Belastungen nicht als patienten-relevant erachtet, da es nicht die Lebensqualität der betroffenen Kinder, sondern die Auswirkungen auf die Familie misst [6]. Der Einschätzung des G-BA wird an dieser Stelle nicht gefolgt.</p> <p>Entsprechend der Allgemeinen Methoden Version 6.1 des IQWiG können Interventionen auch Auswirkungen auf indirekt Betroffene wie zum Beispiel Familienangehörige und Pflegepersonen haben und diese können gegebenenfalls berücksichtigt werden [13].</p> <p>Eine Umfrage unter 19 Familien, die sich um Kinder mit CLN2 kümmern, zeigt, dass die Erkrankung in vielen Lebensbereichen mit hohen Belastungen verbunden ist (emotional-psychologisches Wohlbefinden, Beruf, Schulbildung, Finanzen und Gesundheit) [30, 31]. Eltern berichteten, dass sie im Durchschnitt 73 Wochenstunden für die Betreuung aufwendeten und nicht mehr als fünf Stunden Schlaf pro Nacht hätten [30, 31]. Dabei nahm die Anzahl der Stunden der Betreuung im Verlauf der Krankheit zu (bis zu 99 Wochenstunden bei Patienten im Endstadium) und die Stunden Schlaf pro Nacht ab [31]. Gemessen an dem Utility Score des European Quality of Life 5-dimension, 5-level (EQ-5D-5L) Fragebogens war die Lebensqualität der erwachsenen Personen</p>	<p>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.</p> <p>Der Endpunkt „IT-QoL-97“ wurde nur in der Registerstudie DEM CHILD RX erhoben.</p> <p><i>CLN2 QoL</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in Familien mit ein oder mehreren Patienten mit CLN2-Erkrankung in Deutschland auf der Skala von 0 (Tod) bis 1 (perfekte Gesundheit) um 0,08 Punkte ($p < 0,05$) niedriger als der alters- und geschlechtsnormierte Durchschnitt [31]. Schmerzen / Beschwerden (68 %) und Ängste / Depressionen (71 %) wurden von den meisten berichtet [31]. Die Pflege eines an CLN2 erkrankten Kindes wirkte sich negativ auf das körperliche Wohlbefinden der Erwachsenen in Form von Stress, Schlafmangel und Rückenschmerzen aus [31]. Die familiäre Situation ist oftmals angespannt und die Erkrankung eines oder mehrerer Kinder hat einen negativen Einfluss auf das Sozialleben der Familienmitglieder [31]. Die finanzielle Belastung der Familien durch reduzierte Beschäftigung und Kosten für behindertengerechte Ausstattung der Wohnung und des Autos wurde als sehr hoch empfunden [30, 31].</p> <p>Bei einer sehr schweren und rasch voranschreitenden Erkrankung wie der CLN2 mit einem hohen und mit der Zeit zunehmenden, speziellen Pflegebedarf werden somit zusammenfassend auch die Auswirkungen auf die Eltern und Pflegepersonen als relevant für die Nutzenbewertung eingeschätzt. Dabei gilt es zu beachten, dass es während der gesamten Dauer der Studie 190-201/202 weder in dem Gesamtsummenscore noch innerhalb der Einzeldomänen zu einer spürbaren Verschlechterung von $\geq 15\%$ kam.</p> <p><u>CLN2 QoL</u></p> <p>Der G-BA gibt an, dass die Relevanz des CLN2 QoL Fragebogens nicht abgeschätzt werden konnte, da eine Auflistung der einzelnen Fragen nicht vorlag [6]. Diese werden der Stellungnahme nochmals angehängt</p>	<p>Items in die Muttersprache der Eltern) und psychometrische Validität (u. a. Reliabilität und konvergente Validität, Deckeneffekte) des Instruments als nicht ausreichend adäquat bewertet.</p> <p>Der CLN2-QoL wird daher für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend können für die Kategorie Lebensqualität keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[32]. Die CLN2 QoL Fragebögen werden analog zu den PedsQL™ Fragebögen anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (nie) bis 4 (fast immer) bewertet und in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei 100 dem bestmöglichen Zustand und 0 dem schlechtesten Zustand entspricht.</p> <p>Eines der schwerwiegenden Symptome der CLN2-Erkrankung ist das Auftreten von Krampfanfällen. Im Jahr 2015 fand eine Online-Umfrage statt, an der 24 CLN2-Experten (medizinische Fachkräfte und Patientenvertreter) teilnahmen, um Informationen zum derzeitigen Krankheitsmanagement zu erhalten [17]. Die Experten stimmten darin überein, dass eine Verminderung folgenschwerer und potenziell lebensbedrohlicher Krampfanfälle ein wichtiges Ziel ist, um das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Kinder so weit wie möglich zu erhalten [17]. Daher beinhaltet die erste Domäne des CLN2 QoL Instruments Fragen zur Häufigkeit und Schwere sowie zu Konsequenzen der erlittenen Krampfanfälle. Zwischen Woche 25 der stabilen Dosis in Studie 190-201 und Woche 217 von Studie 190-201 konnte durch die Behandlung mit Cerliponase alfa mit +15,1 (SD 21,71) Punkten bis maximal +23,3 (SD 23,78) Punkten eine spürbare (>15 %) Verbesserung der Domäne Krampfanfälle erzielt werden [3].</p> <p>Kinder mit CLN2 leiden des Weiteren unter Schluckstörungen und benötigen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien oftmals Magensonden zur Ernährung [17, 18]. Daher erfasst die zweite Domäne des CLN2 QoL Instruments die Nahrungsaufnahme der Patienten und die damit verbundenen Probleme. Innerhalb der kompletten Dauer der Studie 190-</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>201/202 konnten keine spürbaren (> 15 %) Verschlechterungen innerhalb dieser Domäne verzeichnet werden [3]. Somit blieb diese Domäne stabil.</p> <p>Die Domäne „Schlaf“ wird erfasst, da Schlafprobleme häufig bei Kindern mit CLN2 auftreten können [18]. Der Gemütszustand und Verhaltensauffälligkeiten der Patienten werden mit der Domäne „Verhalten“ erfasst. Auch in den Domänen „Schlaf“ und „Verhalten“ wurde eine Stabilisierung der Werte (Veränderung zu Baseline < 15 %) festgestellt [3].</p> <p>Die Domäne „tägliche Aktivitäten“ misst die Auswirkungen der Erkrankung auf das tägliche Leben sowie den Schmerz der Patienten. Für die Domäne konnte bis zu Woche 217 der Studie 190-202 keine spürbare Veränderung > 15 % festgestellt werden [3]. Zum Ende der Studie 190-202 trat jedoch mit -18,2 (SD 21,84) Punkten eine relevante Verschlechterung auf [3]. Dies deckt sich mit den Beobachtungen der Domäne körperliche Kompetenz des PedsQL™ Kernmoduls und ist wahrscheinlich auf einen allmählichen Visusverlust der Patienten zurückzuführen [3].</p> <p>Der Gesamtsummenscore des CLN2 QoL Instruments verändert sich im Lauf der Studie 190-201/202 ebenfalls um weniger als 15 % der Skalenspannweite (Abbildung 6) [3].</p>	

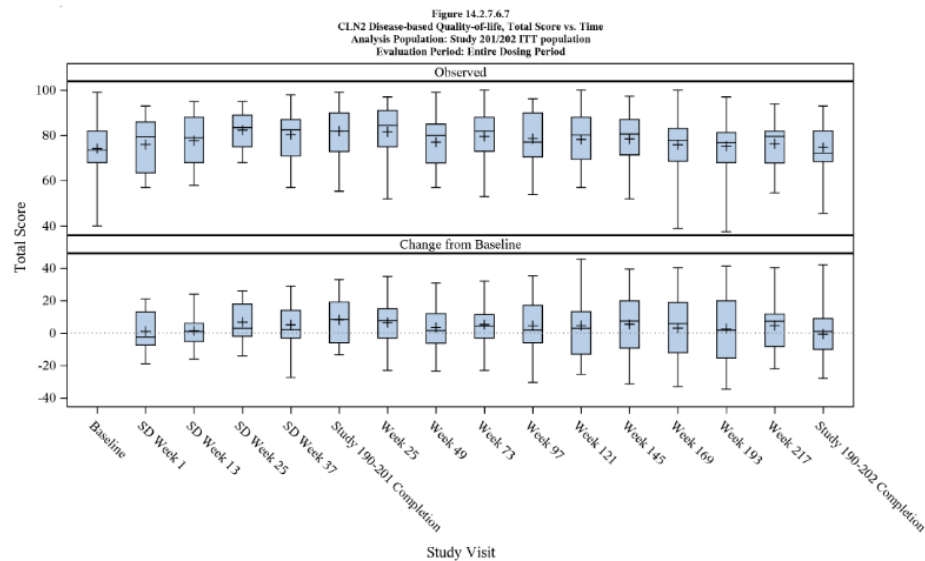


Abbildung 6: Gesamtscore (oben) und Veränderung zu Baseline (unten) pro Studienvisite der Lebensqualität gemessen am CLN2 QoL Fragebogen: Cerliponase alfa (190-201/202, ITT, n=22).

Der Boxplot zeigt die Interquartilsspanne. Das Plus Symbol markiert den Mittelwert. Die innere horizontale Linie repräsentiert den Median. Vertikale Linien zeigen Minimum und Maximum an. Baseline ist definiert als letzte Messung vor der ersten 300 mg-Infusion in Studie 190-201.

Quelle: 190-202 CSR Figure 14.2.7.6.7 [10].

Der Fragebogen ist spezifisch auf die Bedürfnisse von Patienten mit CLN2 angepasst und basiert auf Rückmeldungen aus Familien mit Kindern, die an CLN2 erkrankt waren. Somit ist das Instrument direkt patientenrelevant. Gemessen anhand des Gesamtscores bleibt die CLN2-spezifische Lebensqualität über mehrere Jahre stabil.

Stellungnehmer: BioMarin International Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung:</p> <p>Die Instrumente PedsQL™ Kernmodul, PedsQL™ Modul für familiäre Belastungen und CLN2 QoL werden als patientenrelevant erachtet. Die Ergebnisse von Studie 190-201/202 zeigen innerhalb der überwiegenden Mehrheit der Domänen aller Instrumente eine langfristige Stabilisierung der Lebensqualität über mehrere Jahre hinweg. Anzumerken ist nochmals die außerordentlich lange Studiendauer der Studie 190-201/202 mit bis zu 6 Jahren, innerhalb derer die Lebensqualität der Patienten erfasst wurde.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 12, Zeile 47ff	<p>„Es bleibt unklar, inwiefern Personen aus der Studie DEM-CHILD RX bereits in Studie 190-504 mitumfasst sind. Zum Datenschnitt vom 26.04.2022 sind bereits 7 Personen aus Deutschland in Studie 190-504 eingeschlossen worden.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Es kam zu keinen Überschneidungen. Der DEM-CHILD RX Datensatz enthält nur Daten zu Patienten, die nicht Teil der Studie 190-504 sind, um Doppelzählungen zu vermeiden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Um Doppelzählungen zu vermeiden, wurden Teilnehmer der Studie 190-504 nicht im DEM-CHILD RX Datensatz berücksichtigt.“</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Seite 31,	„Für Studie 190-201/202 galt das Einschlusskriterium „Alter zwischen 3 und 15 Jahren“. Das mediane Alter bei Studieneinschluss der Studie 190-201 lag bei 4 Jahren, die Spanne zwischen 3 und 8	

Stellungnehmer: BioMarin

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>Zeile 17 ff</p>	<p>Jahren. <u>Kritisch wird daher die ausschließliche Anwendung der Elternversion für Kinder zwischen 2 und 4 Jahren gesehen.</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA kritisiert die Verwendung des PedsQL™ Kernmodul Elternfremdberichts für Kleinkinder (2 – 4 Jahre) für alle Patienten innerhalb der Studie 190-201/202 unabhängig von ihrem Alter.</p> <p>Der Elternfremdbericht für Kleinkinder wurde unabhängig vom Alter der Patienten verwendet, da die hier betrachtete Patientenpopulation entweder zu jung und/oder durch die neurodegenerative CLN2-Erkrankung kognitiv zu stark eingeschränkt ist, um Gesundheitsfragen lesen, verstehen und beantworten zu können. Diese Auffassung wird ebenfalls von der ISPOR („International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research“) in ihrem Bericht geteilt, der besagt, dass es in einer derartigen Population unmöglich ist, die Lage aus der Sicht des Kindes zu erfassen, und dass in einem solchen Fall Beobachtungen der Eltern oder anderer Erwachsener verwendet werden können [33].</p>	<p><i>PedsQL</i></p> <p>Die Erfassung der allgemeinen Lebensqualität anhand des ausreichend validierten Instruments „PedsQL 4.0 Generic Core Scales“ wird als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>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.</p> <p>Für den Interimsstudienbericht der Studie 190-203 wurden keine Ergebnisse zum PedsQL vorgelegt. Der Endpunkt wurde in der Studie 190-504 nicht erhoben.</p> <p>Für die Studie DEM CHILD RX war eine deskriptive Auswertung der einzelnen Dimensionen, des psychosozialen Gesundheits-Summenscores und des Gesamtscores vorgesehen. Es liegen jedoch</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies wird zudem durch die Messungen des Denver II Instrumentes innerhalb von Studie 190-201/202 bestätigt. Das Denver II Instrument misst, welchem Alter die Leistungen der Patienten entsprechen. Beispielsweise sollte ein 4-jähriger Patient bei einer altersgerechten Entwicklung somit mit einem Score von 48 (entsprechend dem Alter in Monaten) bewertet werden. Wird er jedoch mit einem Score von 24 [Monaten] bewertet, so bedeutet dies, dass sich der 4-jährige Patient auf dem Stand eines 2-jährigen gesunden Kindes befindet.</p> <p>In den Auswertungen des Denver II Instrumentes der Patienten der Studie 190-201/202 (siehe finaler 190-202 CSR Abbildung 14.2.6.1 bis 14.2.6.4) zeigte sich, dass die Leistung der Patienten in den Domänen Feinmotorik, Grobmotorik, persönlich-soziale Funktionen und Sprache zu allen Zeitpunkten und in jedem Alter zum Großteil unterhalb den Leistungen eines 4-jährigen (48 Monate) Kindes bewegte und während der Studie konstant blieb [10]. In den Domänen Feinmotorik, Grobmotorik und persönlich-soziale Funktionen war dieser Effekt noch stärker ausgeprägt und die Mehrheit der Messwerte befand sich unterhalb der Leistungen eines 3-jährigen (36 Monate) alten Kindes [10]. Dies trifft auf alle Patienten zu, auch auf solche, die z. B. bereits ein Alter von 10 Jahren</p>	<p>keine auswertbaren Daten vor, da die Rücklaufquote zu Baseline bei 75 % und bei den darauffolgenden Visiten bei < 70 % lag.</p> <p>Da keine vergleichenden Daten vorliegen, können anhand der Ergebnisse zum Endpunkt PedsQL keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(120 Monate) erreicht hatten, und legt nahe, dass diese Patienten auf dem Entwicklungsstand eines 3 – 4-jährigen gesunden Kindes stehen geblieben sind. Daher ist auch die Verwendung des PedsQL™ Kernmoduls für die Gruppe der 2 – 4-jährigen Kinder in dieser Population angebracht. Bemerkenswert ist ebenso in Bezug auf das Denver II Instrument, dass durch die Behandlung mit Cerliponase alfa eine langfristige Stabilisation der Denver II Scores beobachtet werden konnte und nur langsam eine Verschlechterung des Zustandes eintrat.</p> <p>Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Studie 190-203 durchgeführt. Diese hatte zum Ziel zu untersuchen, ob eine frühzeitige Behandlung ebenfalls die Entwicklungschancen der Patienten verbessert. Da aus Studie 190-201/202 bekannt war, dass die Behandlung mit Cerliponase alfa die Krankheitsprogression stark verlangsamt, war ebenfalls damit zu rechnen, dass die negativen Effekte der CLN2-Erkrankung auf die Entwicklung der frühzeitig in Studie 190-203 behandelten Patienten geringer ausfallen. Da in Studie 190-203 somit sehr viele junge, präsymptomatische Patienten eingeschlossen und geringere Auswirkungen der Grunderkrankung auf den Entwicklungsstand der Patienten erwartet wurden, war in Studie 190-203 die Verwendung altersgerechter PedsQL™</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragebögen zulässig. Gleiches gilt ebenso für den DEM-CHILD RX Datensatz.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Für Studie 190-201/202 galt das Einschlusskriterium „Alter zwischen 3 und 15 Jahren“. Das mediane Alter bei Studieneinschluss der Studie 190-201 lag bei 4 Jahren, die Spanne zwischen 3 und 8 Jahren. <u>Aufgrund der durch die CLN2-Erkrankung bedingten negativen Effekte auf die Entwicklung der Patienten ist die altersunabhängige Verwendung des Elternfremdberichts für Kleinkinder (2 – 4 Jahre) angebracht.</u>“</p>	
Seite 31, Zeile 21 ff	<p>„Für die in Studie 190-203 vorgenommen Änderungen in den Formulierungen im [PedsQL™ Kernmodul für Kinder im Alter von 5 – 7 Jahren] Fragebogen konnten keine weiteren Informationen identifiziert werden. Es wird jedoch bei einer altersabhängigen Anpassung der Formulierung der Fragen nicht von einem Einfluss auf die Struktur des Fragebogens ausgegangen. Informationen zu den zwei zusätzlich eingefügten Items in der Domäne „Schulische Fähigkeiten“ konnten nicht identifiziert werden. Weitere</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 94, Zeile 31ff	<p>Untersuchungen zur Eignung bzw. Validität der Domäne „Schulische Fähigkeiten“ liegen nicht vor, weshalb eine abschließende Beurteilung der Eignung bzw. Validität der Domäne nicht möglich ist.“</p> <p>„Die Operationalisierung ist bedingt nachvollziehbar. In Studie DEM-CHILD RX bleibt unklar, inwieweit die Original-Version des Fragebogens oder die vom pU modifizierte Version der Studie 190-203 verwendet wurde.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für das PedsQL™ Kernmodul liegen verschiedene Versionen für verschiedene Altersklassen vor. Die Versionen enthalten die gleichen Items und Domänen, allerdings ist die verwendete Sprache an die jeweilige Altersklasse angepasst [34]. Die Versionen für Kinder unterhalb von 5 Jahren enthalten nur 3 der 5 Items der schulischen Domäne, da die zwei Items „Konzentrationsschwierigkeiten“ und „Vergesslichkeit“ wegen des geringen Alters noch nicht auf die Patienten zutreffen [34]. Die Versionen für Kinder ab einem Alter von 5 Jahren enthalten alle 5 Items der schulischen Domäne [34].</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Annahme des G-BA, dass es sich bei diesen Unterschieden der Fragebögen um vom pU selbst vorgenommene Änderungen handelt, ist falsch. Es handelt sich hierbei um die originalen Fragebögen. Daher treffen auch die von Varni et al. durchgeführten Validierungsstudien auf die in den Studien verwendeten Fragebögen zu [34]. Insbesondere werden die folgenden Zitate aus der Publikation von Varni et al. 2003 genannt [34]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „The PedsQL 4.0 Generic Core Scales are comprised of parallel child self-report and parent proxy-report formats. Child self-report includes ages 5–7, 8–12, and 13–18 years. Parent proxy-report includes ages 2–4 (toddler), 5–7 (young child), 8–12 (child), and 13–18 (adolescent), and assesses parents’ perceptions of their child’s HRQOL. <u>The items for each of the forms are essentially identical, differing in developmentally appropriate language, or first- or third-person tense.</u>“ • “The 23-item PedsQL 4.0 Generic Core Scales encompass 1) Physical Functioning (8 items), 2) Emotional Functioning (5 items), 3) Social Functioning (5 items), and 4) <u>School Functioning (5 items)</u>” 	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• “Parent proxy-report also includes the toddler age range (<u>ages 2–4</u>), which does not include a self-report form given developmental limitations on self-report for children younger than 5 years of age and <u>includes only 3 items for the School Functioning Scale.</u>” <p>Somit sind die in Studie 190-203 eingesetzten PedsQL™ Kernmodul Fragebögen als valide einzuschätzen. Dies trifft ebenfalls auf den DEM-CHILD RX Datensatz zu, da auch hier die offiziellen Fragebögen für Kinder von 2 – 4 Jahren und von 5 – 7 Jahren verwendet wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Seite 31: <u>„In Studie 190-203 wurden die Versionen für Patienten im Alter von 1 – 12 Monate, 13 – 24 Monate, 2 – 4 Jahre und 5 – 7 Jahre verwendet. Patienten, die älter als 7 Jahre alt waren, wurden nicht mehr erfasst.“</u></p> <p>Seite 95: <u>„Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.“</u></p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 33, Zeile 24 ff (auch Seite 76, Zeile 33ff)	<p>„Anders als in Studie 190-201/202 wurden gemäß Studienprotokoll [der Studie 190-203] alle UE, schweren UE, SUE und UE von besonderem Interesse ab Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation erfasst. Nach Implantation des ICV-Zugangs und vor der ersten Infusion war die Erhebung aller SUE vorgesehen, die mit der Studienprozedur oder dem ICV-Zugang in Verbindung stehen. <u>In Modul 4 findet sich wiederum die Angabe, dass bereits ab Implantation des ICV-Zugangs alle UE erfasst wurden.</u>“</p> <p>Anmerkung: Die Information der Studiendokumente ist korrekt [35]. Laut Studienprotokoll Amendment 6 der Studie 190-203 wurden in der Zeit zwischen der Einverständniserklärung der Implantation des ICV-Ports nur SUEs in Zusammenhang mit den Studienprozeduren berichtet. 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. Ab der ersten</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dosis Cerliponase alfa wurden alle UEs, SUEs, AEOSI und Schwangerschaften berichtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Anders als in Studie 190-201/202 wurden gemäß Studienprotokoll alle UE, schweren UE, SUE und UE von besonderem Interesse ab Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation erfasst. <u>In der Zeit zwischen der Einverständniserklärung der Implantation des ICV-Ports wurden nur SUEs in Zusammenhang mit den Studienprozeduren berichtet. 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.</u>“</p>	
Seite 33, Zeile 36ff (auch Seite 96)	<p>„Es ist nicht beschrieben, dass die Auswertung des Endpunkts [Sicherheit] unter Nichtberücksichtigung krankheitsbedingter Ereignisse erfolgte. Demnach ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.“</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zeile 35ff)</p> <p>Seite 64, Zeile 8ff</p>	<p>„Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In den Studien 190-201/202 und 190-203 wurden alle <i>treatment-emergent adverse events</i> (TEAEs) erhoben [3]. Laut Definition sind TEAEs alle unerwünschten Ereignisse (UEs), die nach der Implantation des ICV-Ports neu aufgetreten sind, in ihrer Häufigkeit zugenommen oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert haben [3]. Dies enthält ebenfalls UEs, die auf die Grunderkrankung der CLN2 und nicht auf die Behandlung mit Cerliponase alfa zurückzuführen sind. Eine genaue Unterscheidung von UEs, die durch die Grunderkrankung ausgelöst sind, und von UEs, die aufgrund der Behandlung auftreten, ist nicht immer möglich.</p>	<p>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.</p> <p>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 ≥ 3 wurden zusammenfassend nur für Studie 190-203 berichtet und traten bei 64 % der Teilnehmenden auf.</p> <p>In beiden Studien brachen keine Teilnehmenden die Studienmedikation aufgrund von UE ab.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beispielsweise wäre es denkbar, dass durch die Injektion des Medikamentes ins Gehirn neurologische Störungen auftreten. Da sich die Grunderkrankung CLN2 jedoch ebenfalls symptomatisch in neurologischen Störungen wie z. B. epileptischen Anfällen äußert, wäre eine Unterscheidung der UEs hier nur schwer möglich. Daher wird unter den TEAEs die Gesamtheit der UEs dargestellt.</p> <p>Des Weiteren wurden in den Studien 190-201/202, 190-203, 190-504 sowie dem DEM-CHILD RX Datensatz ebenfalls TEAEs mit (vermuteter) Verbindung zur Behandlung berichtet [3]. Hierbei schätzten die Prüfarzte den Zusammenhang der beobachteten TEAEs mit der Cerliponase alfa Behandlung ein. Dieses entspricht der vom G-BA gewünschten Analyse „unter Nichtberücksichtigung krankheitsbedingter Ereignisse“ und ist in Modul 4 in Tabelle 4-93 dargestellt [3]. Die behandlungsbezogenen TEAEs zeigen ein gutes Sicherheitsprofil von Cerliponase alfa. Alle behandlungsbezogenen TEAEs waren gut beherrschbar und es wurden keine neuen Nebenwirkungen aufgrund der Behandlung identifiziert.</p> <p>Zusätzlich dazu wurden in den Studien 190-201/202, 190-203 und 190-504 sowohl TEAEs in Zusammenhang mit der ICV-Zugangsvorrichtung als auch TEAEs in zeitlichem Zusammenhang mit den Cerliponase alfa Infusionen als UEs von besonderem Interesse</p>	<p>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 ≥ 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.</p> <p>In beiden Studien brachen keine Teilnehmenden die Studienmedikation aufgrund von UE ab.</p> <p>Aufgrund der lediglich einarmigen, nicht-vergleichenden Daten können für die Kategorie der Nebenwirkungen keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>definiert. Diese sind in Modul 4 in Tabelle 4-98 und in Tabelle 4-99 dargestellt [3]. Auch diese TEAEs zeigen keine Auffälligkeiten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Seite 33:</p> <p><u>„Es kann nicht immer ausgeschlossen werden, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen. Eine Abgrenzung der erkrankungs- und der behandlungsbedingten UEs kann aufgrund der Art der Erkrankung und der damit einhergehenden Symptomatik nicht in allen Fällen eindeutig abgegrenzt werden. Daher führte der pU weitere Analysen durch. Diese beinhalteten TEAEs, die laut den Prüferzten in (vermutetem) Zusammenhang mit der Behandlung standen, sowie TEAEs in Zusammenhang mit der ICV-Zugangsvorrichtung oder in zeitlichem Zusammenhand mit der Infusion.“</u></p> <p>Seite 64:</p> <p><u>„Der pU führte weitere Analysen durch. Diese beinhalteten TEAEs, die laut den Prüferzten in (vermutetem) Zusammenhang mit der</u></p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Behandlung standen, sowie TEAEs in Zusammenhang mit der ICV-Zugangsvorrichtung oder in zeitlichem Zusammenhand mit der Infusion.</u>	
Seite 40, Zeile 12	<p>„DEM-CHILD ist ein internationales Register, <u>trotzdem wurden nur Personen aus den 2 Zentren in Hamburg und Verona</u> ausgewählt. Es ist unklar, ob die Grundgesamtheit des gesamten DEM-CHILD-Registers repräsentativ für CLN2 ist oder <u>ob eher schwerere CLN2-Verläufe eingeschlossen werden und somit die historischen Kontrollen stärker betroffen sind.</u>“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Zentren in Hamburg und Verona stellen die einzigen Zentren weltweit dar, die bereits vor der Markteinführung von Cerliponase alfa systematisch Daten von Patienten mit CLN2 im DEM-CHILD Register erfassten. Es handelt sich hierbei um Längsschnittdaten, bei denen die Patienten über einen längeren Zeitraum hinweg beobachtet wurden. Daher eignen sich diese Daten besonders gut für einen historischen Vergleich mit den Cerliponase alfa Studien. Die Daten der Population NH-U1 werden in der Studie 190-901 (Supplemental Report) beschrieben und die Datenaufbereitung und</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Validierung wird dort berichtet [22]. Der Datensatz wurde vom G-BA bereits in der ersten Nutzenbewertung als repräsentative Vergleichspopulation akzeptiert, so dass in dieser Nutzenbewertung auf eine erneute Darstellung verzichtet worden ist. Zudem sind die Daten publiziert und international anerkannt [8].</p> <p>Andere Zentren, wie beispielsweise das Weill Cornell Medical College (WCMC) kommen für einen indirekten Vergleich nicht in Frage, da überwiegend Querschnittsdaten vorliegen, die zudem mit einer anderen Krankheitskala erhoben wurden als die Daten der Cerliponase alfa Studien.</p> <p>Die Patienten des DEM-CHILD Registers werden als repräsentativ für die Gesamtheit der CLN2 Patienten angesehen. Innerhalb der Studie 190-901 konnte dargelegt werden, dass die Krankheit deterministisch verläuft und unbehandelt innerhalb weniger Jahre nach Symptombeginn zum Tod der Patienten führt [16]. Dies wurde auch durch einen Vergleich mit den WCMC-Daten bestätigt (siehe Abbildung 5) [16].</p> <p>Die CLN2-Erkrankung stellt eine schwerwiegende Erkrankung mit fatalem Krankheitsverlauf dar [8, 16]. Dementsprechend handelt es sich bei allen in die Studien und historischen Kohorten eingeschlossenen Patienten um solche mit schweren</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsverläufen. Insofern ist eine Selektion der Patienten nicht möglich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p><u>„DEM-CHILD ist ein internationales Register. <i>Es werden Daten aus 2 Zentren in Hamburg und Verona zur Analyse verwendet. Wie ein Vergleich der Daten des DEM-CHILD Registers mit den Kohorten des Weill Cornell Medical College bestätigt, können die Patienten des DEM-CHILD Registers als repräsentativ für die Gesamtheit der CLN2-Patienten angesehen werden. Der Verlauf der CLN2-Erkrankung ist deterministisch und verläuft in allen Fällen schwer. Somit sind Selektionseffekte ausgeschlossen.</i>“</u></p>	
Seite 43, Zeile 22ff	<p>„Für Auswahl und Reihenfolge der Kriterien, die angewendet wurden, falls mehrere Personen der externen Kontrolle zur Auswahl standen, konnten keine Angaben identifiziert werden. Insbesondere bleibt unklar, weshalb für das Matching mit 3 Kriterien eine deutlich höhere Anzahl an weiteren Kriterien zur Verfügung stand, während für das 2-Kriterien-Matching nur „Geschlecht“ als zusätzliches Kriterium definiert war.“</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Sowohl für das 2-Kriterien- als auch für das 3-Kriterien-Matching wurden zusätzliche Kriterien (<i>tie breaker</i>) definiert, die zur Anwendung kommen, wenn nach Anwendung der zwei bzw. drei Hauptkriterien immer noch mehrere Patienten der historischen Kontrolle als potenzielle Matching-Partner zur Auswahl stehen. Diese <i>tie breaker</i> dienen somit dazu, eine eindeutige Paarbildung bei Gleichstand zweier oder mehreren Kontrollpatienten herbeizuführen. <i>Tie breaker</i> werden insbesondere bei sehr jungen Patienten mit einem ML-Wert von 6 benötigt, da diesen theoretisch ein Großteil der historischen Kontrolle zugeordnet werden könnte.</p> <p>Bei dem 2-Kriterien-Matching wurde nur das zusätzliche Kriterium „Geschlecht“ als <i>tie breaker</i> definiert. Das 2-Kriterien-Matching wurde <i>a priori</i> für die Studie 190-201 entwickelt. Da in Studie 190-201 mit Ausnahme von 2 (9 %) Patienten, alle Patienten einen ML-Wert <6 zu Baseline aufwiesen, war davon auszugehen, dass die Kriterien „HML/ML-Wert“ und „Alter“, sowie der <i>tie breaker</i> „Geschlecht“ zur Paarbildung ausreichen.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für das 3-Kriterien-Matching wurden die folgenden <i>tie breaker</i> in der nachfolgenden Reihenfolge verwendet: exakt übereinstimmender Genotyp, Geschlecht, Alter bei erstem Krampfanfall, Alter zu Krankheitsbeginn, Land, Geburtsdatum (nur 190-203) [3]. Dies basiert darauf, dass das 3-Kriterien-Matching u. a. für Studie 190-203 entwickelt wurde, in der viele sehr junge Patienten mit einem ML-Wert von 6 zu Baseline eingeschlossen wurden und somit eine höhere Anzahl potenzieller Matching-Partner erwartet wurde. Die Auswahl der zusätzlichen Kriterien basierte auf wissenschaftlichen Gesichtspunkten und wurde <i>a priori</i> festgelegt. Es wurden keine <i>post-hoc</i>-Entscheidungen getroffen. Durch das Kriterium „exakt übereinstimmender Genotyp“ wurde das Kriterium „Anzahl häufig vorkommender Allele“ verfeinert, das Kriterium „Geschlecht“ wurde ebenfalls im 2-Kriterien-Matching verwendet und die Kriterien „Alter bei erstem Krampfanfall“ und „Alter zu Krankheitsbeginn“ erhöhen ggf. die Vergleichbarkeit der Patienten.</p> <p>Aufgrund von Konsistenzgründen kamen in den Studien 190-202 und 190-203 ähnliche Kriterien zur Anwendung, wenn mehrere Patienten der historischen Kontrolle zur Auswahl stehen.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 49, Zeile 31ff (auch Seite 50, Zeile 3ff)	<p>„Die statistische Analyse anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells wird an sich als geeignet angesehen. <u>Es wird nicht explizit angegeben, nach welcher Methode die Berechnung des p-Werts erfolgte (Cox-Proportional-Hazard Modell oder Log-Rank-Test).</u>“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Kommentar des G-BAs bezieht sich auf die Berechnung der Ereigniszeitanalysen. Alle Ereigniszeitanalysen wurden unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazard Modells durchgeführt.</p> <p>Der Log-Rank-Test ist die typische Analyse für die KM-Kurvendifferenz. Dieser Test wurde für alle KM-Kurven in Studie 190-203 verwendet. Das einfachste der Cox-Modelle wurde verwendet, um die Schätzung der Hazard Ratio zu erhalten. Der p-Wert für dieses einfache Cox-Modell ist der gleiche wie der p-Wert für die KM-Kurve (Log-Rank-Test). Das einfache Cox-Modell hat nur die Behandlungsindikatorvariable im Modell (keine weiteren Baseline-Kovariaten, da diese bereits in der Paarbildung berücksichtigt sind).</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Studie 190-201/202 ist der Stichprobenumfang größer und es ist sinnvoll, die Auswirkungen von Baseline-Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des gemessenen Ereignisses zu schätzen. Zu diesem Zweck wurden dem Cox-Proportional-Hazard Modell Baseline-Variablen hinzugefügt, die den geschätzten Behandlungseffekt anpassen, wenn bei den Baseline-Variablen ein Ungleichgewicht zwischen den Gruppen (Behandlung, historische Kontrolle) besteht. Für den p-Wert wurde der Likelihood-Ratio-Test des Cox-Modells gewählt. Einen Log-Rank-Test kann nicht durchgeführt werden, wenn einem Cox-Modell Kovariaten hinzugefügt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Die statistische Analyse anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells wird als geeignet angesehen. <u>Für die Berechnung des p-Werts wurden der Log-Rank-Test (Studie 190-203) bzw. Likelihood-Ratio-Test des Cox-Modells (Studie 190-201/202) verwendet.</u>“</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 50, Zeile 7ff (auch: Seite 54, Zeile 13ff und Seite 129, Zeile 14ff)	„Die Rate der Krankheitsprogression wird gemessen anhand der Veränderung des ML-Scores skaliert auf 48 Wochen. Für die Berechnung der Progressionsrate gingen ML/HML-Werte von > 0 als letzte Messwerte in die Auswertung mit ein. Gemäß Modul 4 ist eine lineare Progression der Erkrankung bei einem ML/HML-Wert zwischen 1 und 5 zu beobachten. <u>Es bleibt jedoch unklar, weshalb eine Reduktion des Scores von 6 auf 5 bzw. 1 auf 0 als nicht linear angesehen wird, wohingegen eine Reduktion von 2 auf 1 um einen Punkt als noch linear angesehen wird.</u> Bei einer Veränderung des ML/HML-Gesamtscores auf 1 Punkt geht einher, dass für eine Domäne („Motorische Fähigkeiten“ und „Sprachvermögen“) ein Wert von 0 erreicht wird. Es ist unklar, weswegen bei einer Reduktion beider Domänen auf einen Wert von 0 (= ML/HML-Gesamtscore von 0) nicht von einer linearen Veränderung ausgegangen wird, wohingegen bei einer Reduktion bei nur einer Domäne auf einen Wert von 0 (= ML/HML-Gesamtscore von 1) von einer linearen Veränderung ausgegangen wird.“	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.

Anmerkung:

Die Progression der Erkrankung verläuft nur bei einem HML/ML-Score von 1 – 5 linear (vgl. Abbildung 2). Präsymptomatische Patienten weisen einen ML-Wert von 6 auf, der bis zum symptomatischen Krankheitsbeginn bestehen bleibt (Plateau-Effekt). Existiert nur ein einziger HML/ML-Wert von 6 und ein einziger HML/ML-Wert unter 6, so ist es unsicher, zu welchem Zeitpunkt dieses Plateaus der HML/ML-Wert von 6 gemessen wurden. Je nach Messzeitpunkt könnte es zu einer Verzerrung kommen, die zu einer fälschlicherweise erniedrigten Progressionsrate führt. Gleiches gilt für einen HML/ML-Wert von 0, der nach der rapiden Progressionsphase („rapid decline“) bis zum Tod der Patienten bestehen bleibt (Plateau-Effekt).

In den Studien zu Cerliponase alfa wurde die ML-Skala in regelmäßigen Abständen erhoben. Daher ist bei diesen Patienten das Ende des Plateaus mit ML=6 und der Start des Plateaus von ML=0 bestimmbar. Bei den Patienten der historischen Kontrollpopulation wurde der HML-Wert jedoch nicht zu festgelegten Zeitpunkten erhoben. Daher kann es zu größeren Zeitabständen zwischen den Messungen gekommen sein. Aus diesem Grund war es *a priori* ohne Kenntnis der früheren DEM-CHILD Daten, die als Kontrollpopulation verwendet werden sollten, nicht klar, ob Beginn und Ende der Plateauphasen für die Patienten der historischen Kontrolle eindeutig bestimmt werden könnten. Daher wurde *a priori* in den SAPs definiert, dass nur Werte zwischen 5 – 1 als linear angesehen und zur Bestimmung der Progressionsrate verwendet werden.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 50, Zeile 19ff	<p>„Die zum Teil retrospektive Erhebung des HML-Scores in der externen Kontrolle und die unterschiedliche, zum Teil geringere Messhäufigkeit kann zusätzlich zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Da das Ausmaß des Abfalls (Slope) lediglich anhand eines Anfangswerts (zu Baseline) und des jeweils vorhandenen „Endwerts“ bestimmt wurde, wäre zur Beurteilung dieses Verfahrens eine zeitliche Übersicht mit Messwerten wichtig; d. h. die Kenntnis der jeweiligen Messzeitpunkte dieser „Endwerte“ bzw. die resultierende jeweilige Beobachtungszeit bis zu diesem „Endmesswert“ des ML/HML-Scores.“</p> <p>Anmerkung: Ein zeitlicher Überblick der HML-Messwerte der auswertbaren NH-U3 Population (n=42) wurde erstellt und wird mit der Stellungnahme eingereicht [36]. Dabei handelt es sich um die auswertbare NH-U3 Population, die zum Vergleich mit den Langzeitdaten der Studie 190-201/202 verwendet wurde.</p> <p>Von n=42 Patienten der historischen Kontrolle wiesen n=37 (88 %) mehr als zwei Messwerte auf. Zur Berechnung Progressionsrate (Slope) wurde die folgende Gleichung verwendet:</p>	<p>Der HML-Score wurde 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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>$(-1) \times (48 \times 7) \times (\text{HML-Score}_{\text{Endpunkt}} - \text{HML-Score}_{\text{Startpunkt}}) / (\text{Zeitpunkt}_{\text{Endpunkt}} - \text{Zeitpunkt}_{\text{Startpunkt}})$</p> <p>Als Startpunkt diene der erste HML-Wert < 6 im Alter ≥ 3 Jahre. Als Endpunkt diene der letzte HML-Wert > 0. Wie den patientenindividuellen Plots entnommen werden kann, kommt es zwischen HML-Werten von 5 bis 1 zu einem linearen Abfall.</p> <p>Ebenfalls ersichtlich aus der zeitlichen Übersicht ist, dass von insgesamt $n=22$ verstorbenen Patienten der Großteil ($n=20$, 90,9 %) einen HML-Wert von 0 vor ihrem Tod aufwiesen. Bei zwei Patienten, lag der letzte gemessene HML-Wert vor dem Tod bei 1.</p> <p>Ähnliche Darstellungen der HML/ML-Scores der mit Cerliponase alfa behandelten Patienten der Studien 190-201/202 und 190-203 sowie deren Matching-Partnern (3-Kriterien-Matching) der historischen Kontrolle finden sich in den jeweiligen Studiendokumenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studie 190-201/202 CSR [10]: Figure 14.2.2.6.1 - Studie 190-203 CSR [37]: Figure 14.2.1.1 <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Die zum Teil retrospektive Erhebung des HML-Scores in der externen Kontrolle und die unterschiedliche, zum Teil geringere Messhäufigkeit kann theoretisch zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. <u>Da es sich bei der CLN2-Erkrankung jedoch um einen deterministischen Krankheitsverlauf mit einem linearen Abfall des HML-Scores zwischen den Werten 5 und 1 handelt, sind auch zwei einzelne Messwerte, die in genügend zeitlichem Abstand (6 Monate laut Einschlusskriterien) erhoben wurden, zur Schätzung der Progressionsrate ausreichend.</u>“</p>	
Seite 54, Zeile 24f	<p>„Bei der Analyse zu „Zeit bis zur Krankheitsprogression“ ergeben sich Unsicherheiten bezüglich des Umgangs mit Todesfällen in der Auswertung.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Wie der angefügten Datei zum zeitlichen Überblick des HML-Scores der auswertbaren NH-U3 Population (n=42) [36] zu entnehmen ist, wiesen 20 der 22 verstorbenen NH-Patienten vor oder zum</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zeitpunkt des Todes einen HML-Score von 0 auf. Somit handelt es sich bei diesen Patienten um solche, bei denen das Event („Wert von 0“) auftrat. Bei den zwei restlichen verstorbenen Patienten trat vor ihrem Tod eine Reduktion des HML-Scores von 4 auf 1 auf, entsprechend dem Event „irreversibler Verlust von ≥ 2 Punkten“. Da die Events vor dem Tod eintraten, haben die Todesfälle der NH-Patienten in der Analyse der Studie 190-201/202 somit keinen Einfluss auf die „Zeit bis zur irreversiblen Abnahme um ≥ 2 Punkte oder Wert von Null“. Gleiches trifft ebenfalls auf die Analyse der Studie 190-203 zu. In den Analysen der „Zeit bis zum Wert von 0“ in Studie 190-201/202 erfuhr mit n=20 NH-Patienten ebenfalls der Großteil ein Event vor ihrem Tod. Die zwei verstorbenen Patienten, die vor ihrem Tod einen Wert > 0 aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten HML-Messung zensiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Todesfälle innerhalb der historischen Kontrolle haben keinen Einfluss auf die Ereigniszeitanalysen des HML/ML-Scores, da alle Patienten vor ihrem Tod ein Event erfuhren. Im Falle der „Zeit bis</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zum Wert von 0“ wurden zwei verstorbene Patienten mit einem HML-Wert von 1 zum Zeitpunkt ihrer letzten HML-Messung zensiert.“	
Seite 76, Zeile 27ff	<p>„Die mediane Behandlungsdauer für jegliche Dosis betrug in Studie 190-201/202 286,0 Wochen (min; max: 0,1; 309,1), in Studie 190-203 bis zum Interimsdatenschnitt (26.04.2020) 141,9 Wochen (min; max: 64,4; 142,6) und für Ergebnisse zu den SUE bis zum Interimsdatenschnitt (26.04.2021) 141,9 Wochen (min; max: 113,6; 142,6). Es bleibt unklar, weshalb die minimale Beobachtungsdauer beim aktuellen Datenschnitt mit 113,6 Wochen länger ist als beim vorherigen Datenschnitt (26.04.2020) mit 64,6 Wochen.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zum Interimsdatenschnitt 2020 hatten 10 Patienten die Studie 190-203 abgeschlossen, drei Patienten befanden sich noch unter Beobachtung und ein Patient hat die Studie abgebrochen [37]. Die minimale Behandlungsdauer betrug wie korrekt im obigen Zitat dargestellt 64,4 Wochen [37]. Zum Datenschnitt 2021 hatten ebenfalls 10 Patienten die Studie abgeschlossen, drei Patienten</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>befanden sich noch unter Beobachtung und ein Patient hat die Studie abgebrochen [38]. Die minimale Behandlungsdauer betrug wie im obigen Zitat korrekt dargestellt 113,6 Wochen [38].</p> <p>Da die Mehrheit der Patienten (n=10 von 14) die Studie bereits abgeschlossen hatten, ändert sich nichts an der medianen und maximalen Behandlungsdauer im Vergleich der beiden Datenschnitte. Die minimale Behandlungsdauer ist von den drei noch in der Studie unter Beobachtung verbliebenen Patienten abhängig. Da diese drei Patienten vom Datenschnitt 2020 bis zum Datenschnitt 2021 ein Jahr länger behandelt wurden, erhöht sich somit auch die minimale Beobachtungsdauer um ca. ein Jahr (Differenz Datenschnitt 2021 und 2020: 49,2 Wochen).</p>	
Seite 95, Zeile 39	<p>„Verwendung von MedDRA-Version 24.0, <u>keine Angaben zur verwendeten CTCAE-Version.</u>“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das obige Zitat bezieht sich auf Studie 190-504. Laut Studienprotokoll wurde CTCAE-Version 4.0 verwendet [39].</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: „Verwendung von MedDRA-Version 24.0 <u>und CTCAE-Version 4.0.</u> “	
Seite 96, Zeile 17ff	„Die Klassifizierung erfolgte nach SOC und PT gemäß MedDRA <u>(keine Angabe der verwendeten Version)</u> “ Anmerkung: Das obige Zitat bezieht sich auf den DEM-CHILD RX Datensatz. Es wurde MedDRA Version 24.0 verwendet. Vorgeschlagene Änderung: „Die Klassifizierung erfolgte nach SOC und PT gemäß MedDRA <u>24.0</u> “	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Seite 96, Zeile 29ff	„Die Erfassung aller UE fing in der Registerstudie 190-504 ab Eintritt in die Studie bzw. ab Erhalt der ersten Dosis an. <u>Es ist unklar, inwiefern eine retrospektive Erhebung von Sicherheitsendpunkten durchgeführt wurde.</u> “	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Auch Seite 97, Zeile 6ff)	<p>Anmerkung:</p> <p>Laut Studienprotokoll der Studie 190-504 beginnt der Berichtszeitraum für alle prozedurbezogenen SUEs mit der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bei Patienten, denen bereits vor Studienbeginn eine ICV-Vorrichtung implantiert wurde, und ab Implantation der ICV-Vorrichtung bei Patienten, die bei Studieneintritt noch keine ICV-Vorrichtung besitzen [39]. Der Berichtszeitraum für ARs (adverse reaction), alle SUEs und Schwangerschaft beginnt mit der ersten Verabreichung von Cerliponase alfa nach der Einverständniserklärung und dauert bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Dosis [39].</p> <p>Der Berichtszeitraum für gerätebezogene Ereignisse beginnt bei Patienten mit bereits implantierten ICV-Vorrichtungen mit der Einverständniserklärung und endet 30 Tage nach der letzten Dosis [39]. Bei Patienten, bei denen eine Implantation erforderlich ist, beginnt der Berichtszeitraum mit der Implantation des Geräts und endet 30 Tage nach der letzten Dosis [39].</p> <p>Somit findet in Studie 190-504 keine retrospektive Erhebung des Endpunktes Sicherheit statt. Relevante UEs vor Studieneintritt</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konnten im Rahmen der medizinischen Vorgeschichte erfasst werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Die Erfassung aller UE fing in der Registerstudie 190-504 ab Eintritt in die Studie bzw. ab Erhalt der ersten Dosis an. <u>Eine retrospektive Erhebung von Sicherheitsendpunkten bei Patienten mit vorheriger Cerliponase alfa Behandlung fand nicht statt.</u>“</p>	
Seite 96, Zeile 33f	<p>„Für die Studie DEM-CHILD RX liegen nur sehr eingeschränkte Informationen zur Sicherheitserfassung vor, weshalb diese abschließend nicht beurteilt werden kann.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei DEM-CHILD RX handelt es sich um einen Datensatz aus dem DEM-CHILD Register. Laut der Dokumentationsstandards der Behandlungszentren werden nur behandlungsbezogene TEAEs und</p>	<p>Aufgrund der lediglich einarmigen, nicht-vergleichenden Daten können für die Kategorie der Nebenwirkungen keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>TEAEs von besonderem Interesse berichtet. Dabei ist ein TEAE definiert als alle UEs, die nach der ICV-Operation neu aufgetreten sind und in ihrer Häufigkeit zugenommen oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert haben. Behandlungsbezogen heißt in dem Fall, dass das TEAE laut Prüfarzt in vermutetem Zusammenhang mit der Cerliponase alfa Behandlung steht. TEAEs von besonderem Interesse sind solche, die zu Krankenhausaufenthalten führen.</p> <p>Alle UEs wurden nach MedDRA Version 24.0 kodiert. Die Inzidenz der UEs wurden nach SOK, PT und CTCAE-Grad berichtet. Probanden mit mehr als einem behandlungsbezogenen UE desselben SOK/PT/CTCAE-Grades wurden nur einmal für diesen SOK/PT/CTCAE-Grad gezählt.</p>	
Seite 96, Zeile 38f	<p>„Gemäß Modul 4 werden zudem nur behandlungsbezogene TEAE berichtet, <u>während gemäß den Studienunterlagen beider Studien eine Erhebung aller TEAE geplant war.</u>“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das obige Zitat bezieht sich auf die Erhebung des Endpunktes „Sicherheit“ in Studie 190-504 sowie dem DEM-CHILD RX Datensatz.</p>	Für die Studien 190-504 und DEM CHILD RX wurden nur behandlungsbezogene TEAE („Treatment-Emergent Adverse Events“) berichtet, die entweder mit dem Studienmedikament oder der Zugangsvorrichtung in Zusammenhang stehen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Studie 190-504:</u></p> <p>Das obige Zitat ist falsch. Laut Studienprotokoll, Kapitel 11, wurden die Studienärzte dazu angehalten innerhalb des Berichtszeitraums folgende UEs zu melden [39]: ARs, ARs in zeitlichem Zusammenhang mit der Cerliponase alfa Infusion, alle SUEs, Schwangerschaften und ungewöhnliche Veränderungen der Wirksamkeit. Laut Studienprotokoll wird eine AR (adverse reaction, unerwünschte Reaktion) definiert als eine Reaktion auf ein Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist [39]. Reaktion bedeutet in diesem Zusammenhang, dass ein Kausalzusammenhang zwischen einem Arzneimittel und einem unerwünschten Ereignis zumindest mit einiger Wahrscheinlichkeit gegeben ist [39]. Dementsprechend sind ARs gleichzusetzen mit behandlungsbezogenen TEAEs. Laut Studienprotokoll ist weiterhin vorgesehen, dass sowohl UEs, die nicht mit Cerliponase alfa in Zusammenhang stehen, als auch geplante Krankenhausaufenthalte nicht gemeldet werden müssen. Dementsprechend ist die in Modul 4 angegebene Information korrekt.</p> <p><u>DEM-CHILD RX:</u></p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei dem DEM-CHILD RX Datensatz handelt es sich um einen Registerauszug. Gemäß dem Dokumentationsstandard der Zentren wurden nur UEs registriert, die mit der Behandlung in Zusammenhang standen. Dementsprechend ist die in Modul 4 angegebene Information korrekt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Sowohl für Studie 190-504 als auch innerhalb des DEM-CHILD RX Datensatzes werden nur behandlungsbezogene TEAEs berichtet.“</p>	
Seite 97, Zeile 2ff	<p>„Die Erhebung der UE wird als bedingt valide angesehen, wobei eine abschließende Beurteilung nicht möglich ist. Es ist unklar, ob eine separate Darstellung der TEAE unabhängig eines möglichen Zusammenhangs, wie in beiden SAP beschrieben, vorgenommen wurde oder ob gemäß Modul 4 TEAE mit einem (möglichen) Zusammenhang beschrieben wurden.“</p> <p>Anmerkung:</p>	<p>Aufgrund der lediglich einarmigen, nicht-vergleichenden Daten können für die Kategorie der Nebenwirkungen keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie in der vorherigen Zeile beschrieben, wurden in beiden Studien nur behandlungsbezogene TEAEs gemeldet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Die Erhebung der UE wird als valide angesehen.“</p>	
Seite 98, Zeile 4ff	<p>„Datenschnitte: Registerstudie 190-504: 26.04.2022 Gemäß Output-Dateien in Studienunterlagen („Data Base Lock Outputs“): 11.05.2022“</p> <p>Anmerkung: Das Datum des Datenschnittes innerhalb des Registers war der 26. April 2022. Die Daten wurden am 11. Mai 2022 der Statistikabteilung übermittelt.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Seite 104	„7) Gemäß Modul 4 wurden nur behandlungsbezogene TEAE berichtet, die entw. mit dem Studienmedikament o. der	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 35 Fußnote	<p>Zugangsvorrichtung in Zusammenhang stehen. Dieser Hinweis findet sich aber nicht in den Studienunterlagen.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das Studienprotokoll von Studie 190-504 spezifiziert, dass nur behandlungsbezogene TEAEs erhoben werden [39]. Im DEM-CHILD RX Registerauszug wurden ebenfalls im Rahmen der Standarddokumentation der Behandlungszentren nur behandlungsbezogene TEAEs registriert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„7) Es wurden nur behandlungsbezogene TEAE berichtet.“</p>	Für die Studien 190-504 und DEM CHILD RX wurden nur behandlungsbezogene TEAE („Treatment-Emergent Adverse Events“) berichtet, die entweder mit dem Studienmedikament oder der Zugangsvorrichtung in Zusammenhang stehen.
Seite 114, FußnotenTabelle 43	„9) Es finden sich keine detaillierten Angaben zur Berechnung des p-Werts in den Studienunterlagen. Da in einer der Studiengruppen 0 Ereignisse auftraten, erscheint eine Berechnung mittels Log-Rank-Test als wahrscheinlich.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 127, Zeile 13ff	<p>10) In Studie 190-201/202 ist während der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten. Daher lässt sich kein adäquates Hazard Ratio ermitteln.“</p> <p>„Da jedoch in der Interventionsstudie keine Todesfälle auftraten, ist eine adäquate Berechnung des Hazards Ratios nicht möglich. Der Unterschied ist jedoch als statistisch signifikant zu bewerten, auch wenn in den Studienunterlagen keine Angaben zur Berechnung des p-Werts (mittels Log-Rank Test oder Cox-Proportional-Hazard-Model) identifiziert werden konnten.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Beide Kommentare des G-BA beziehen sich auf die Analysen des Gesamtüberlebens mittels Cox-Proportional-Hazard Modell im indirekten Vergleich von Studie 190-201/202 mit der historischen Kontrolle.</p> <p>Das zur Auswertung der Daten verwendete Statistikprogramm SAS liefert eine Schätzung für den HR-Wert des 2-Kriterien-Matchings von 0,0 (95 % KI 0,0, .) (siehe Abbildung 1). Dabei traten bei</p>	<p>In Studie 190-201/202 ist während der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten. Daher lässt sich kein adäquates Hazard Ratio ermitteln.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insgesamt n=21 Patientenpaaren innerhalb der bis zu 6-jährigen Beobachtungsdauer 6 Todesfälle in der Kontrollpopulation und keine Todesfälle in der behandelten Population auf [3]. Aus diesem Grund ist der HR-Wert von 0,0 als angemessen für diesen 6-Jahreszeitraum zu betrachten und innerhalb der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Da in der behandelten Population keine Todesfälle verzeichnet wurden, kann die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls jedoch nicht berechnet werden. Eine Berechnung der oberen Grenze des 95 % Konfidenzintervalls ist erst möglich, wenn künftig Todesfälle innerhalb der behandelten Population auftreten und somit der Endpunkt erreicht wird. Das Erreichen des Endpunktes würde ebenfalls zu einem sehr kleinen HR-Wert >0 mit endlichen unteren und oberen Grenzen der Konfidenzintervalle führen.</p> <p>Der p-Wert wurde mittels Likelihood-Ratio-Test des Cox Modells berechnet und ist mit einem Wert von $p=0,0003$ statistisch hochsignifikant (siehe Abbildung 1). Ein <i>post-hoc</i> durchgeführter McNemar-Test mit Yates-Korrektur ergibt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,04123$), der jedoch nicht die Behandlungs-/Beobachtungsdauer und die Zensierungen berücksichtigt. Somit wird sowohl mittels Likelihood-Ratio-Tests als</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch mittels McNemar-Tests bestätigt, dass die Behandlung mit Cerliponase alfa zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil führt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufnahme des HR-Wertes von 0,0 (95 % KI 0, . ; p=0,0003) in Tabelle 43 auf Seite 114 und in Abbildung 3 auf Seite 115.</p> <p>Änderung der Fußnoten von Tabelle 43 auf Seite 114:</p> <p>„„9) <u>Der p-Wert wurde mittels Likelihood-Ratio-Test des Cox Modells berechnet.</u> 10) <u>entfällt.</u>“</p> <p>Änderung Seite 127:</p> <p>„Innerhalb der 6-jährigen Beobachtungsdauer der Studie 190-201/202 traten keine Todesfälle auf und der HR-Wert wurde auf 0,0 (95 % KI 0, . ; p=0,0003) geschätzt. Der dramatische Unterschied im Vergleich zur historischen Kontrolle ist somit statistisch signifikant.“</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 125, Zeile 25f	<p>„Für Studie 190-203 liegen nur Ergebnisse für das 1:3-Matching anhand 3 Kriterien, <u>nicht jedoch anhand 2 Kriterien, sowie für den „naiven“ indirekten Vergleich ohne Matching</u> vor.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund der hohen Anzahl von sehr jungen Patienten mit einem ML-Wert von 6 zu Baseline, hätten die zwei Kriterien „HML/ML-Wert zu Baseline“ sowie „Alter zu Baseline“ alleine nicht zu einer eindeutigen Paarbildung führen können, da zu viele Patienten der historischen Kontrolle in diesen Kriterien mit den behandelten Patienten übereinstimmten. Daher war das dritte Kriterium „gleiche Anzahl häufiger Allele“ notwendig, um die Paarbildung zu verfeinern.</p> <p>Eine Auswertung des naiven indirekten Vergleichs ohne Paarbildung war zudem nicht möglich, da Baseline für die historische Kontrolle nicht definiert werden konnte. Innerhalb der Studie 190-201/202 war ein naiver Vergleich mit der auswertbaren NH-Population möglich, da die Einschlusskriterien der Studie ein Alter von ≥ 3 Jahren spezifizierten und daher für die NH-Population der erste HML-Wert < 6 ab einem Alter von ≥ 3 Jahren als Baseline definiert</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden konnte. Da jedoch innerhalb von Studie 190-203 keine untere Altersgrenze spezifiziert wurde, ist es unmöglich innerhalb der auswertbaren Population der historischen Kontrolle einen Startzeitpunkt und somit einen Baseline-Wert auszuwählen. Im Gegensatz dazu kann innerhalb des Matchings das Alter zum Zeitpunkt der Paarbildung als Baseline definiert werden. Da sich die Patientencharakteristika (Alter bei Krankheitsbeginn, Alter bei Diagnose, Genotyp, Baseline ML-Wert) der ITT-Population und der gematchten Population nicht signifikant voneinander unterscheiden [19], kann die gematchte 190-203 Population als repräsentativ für die gesamte Studienpopulation angesehen werden. Gleiches gilt ebenfalls für den indirekten Vergleich des DEM-CHILD RX Datensatzes.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Für Studie 190-203 liegen Ergebnisse für das 1:3-Matching anhand 3 Kriterien vor. <u>Analysen anhand des 2-Kriterien-Matchings, sowie für den „naiven“ indirekten Vergleich ohne Matching sind aufgrund des Studiendesigns nicht möglich.</u>“</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 128, Zeile 23 ff	<p>„Es ist allerdings unklar, ob eine krankheitsbedingte Reduktion von motorischen und sprachlichen Funktionen mittels ML/HML-Skala zeitweise durch Fortschritte dieser Funktionen, die sich aus dem Heranwachsen der Kinder ergeben, gemildert werden können, und dadurch nach erstmaliger Verschlechterung des Zustands möglicherweise eine kurzfristige Verbesserung der Funktionen auf dieser Skala beobachtet werden könnte. Es wurden hierzu keine Daten eingereicht.“</p> <p>Anmerkung: Die HML/ML-Skalen messen bereits die altersgerechten Fähigkeiten der Patienten. Es ist unwahrscheinlich, dass ein erhöhter HML/ML-Score dadurch erklärt werden kann, dass durch das Wachsen der Kinder neue Fähigkeiten erworben wurden.</p> <p>Es ist zu erwarten, dass insbesondere bei häufigen Messungen geringe Schwankungen auftreten. Dies kann z. B. bei den Messungen der behandelten Patienten der Studie 190-202 beobachtet werden (vgl. 190-202 CSR Abbildung 14.2.2.6.1 [10]). Aus diesem Grund wurde ein Event innerhalb der Ereigniszeitanalysen so definiert, dass der erste irreversible 2-Punkteverlust, der im anschließenden</p>	<p>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 ≥ 10 Schritten auf ein nicht mehr mögliches</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlauf der Studie nicht wieder durch einen Zuwachs an Punkten ausgeglichen wird, zählt.</p> <p>Bei den Patienten der historischen Kontrolle wurden weniger häufig Messungen durchgeführt als innerhalb der klinischen Studien. Durch die schnelle Krankheitsprogression werden somit weniger Schwankungen registriert. Wenn die Messungen der historischen Kontrolle so häufig wie in den klinischen Studien stattgefunden hätten, wären ebenfalls gewisse Schwankungen zu erwarten gewesen. Allerdings werden diese Messungenauigkeiten von dem generellen Krankheitsverlauf überlagert und sind aufgrund des Kriteriums „irreversibel“ nicht von Bedeutung.</p>	<p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency, EPAR - European Public Assessment Report. Brineura. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004065/WC500229800.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004065/WC500229800.pdf), [Aufgerufen am: 24.10.2022]. 2017
2. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cerliponase alfa. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4721/2017-12-21_AM-RL-XII_Cerliponase-alfa_D-298_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 24.10.2022]. 2017
3. BioMarin International Limited, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cerliponase alfa - Modul 4 A Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5865/2022_06_30_Modul4A_Cerliponase_alfa.pdf, [Aufgerufen am: 24.10.2022]. 2022
4. BioMarin International Limited, Bray, L., Slasor, P., Jacoby, D., Cramm, T. et al. BMN 190 Integrated Summary of Efficacy. Statistical Analysis Plan Version 3.0 2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cerliponase alfa. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1979/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cerliponase-Alfa_D-298.pdf, [Aufgerufen am: 24.10.2022]. 2017
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cerliponase alfa. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5866/2022-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cerliponase-alfa_D-849.pdf, [Aufgerufen am: 24.10.2022]. 2022
7. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cerliponase alfa. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3168/2017-12-21_AM-RL-XII_Cerliponase-alfa_D-298_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 24.10.2022]. 2017

8. Nickel, M., Simonati, A., Jacoby, D., Lezius, S., Kilian, D. et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2(8): 582-590.
9. BioMarin Pharmaceutical Inc. Cerliponase alfa Observational Study. Datenschnitt 2022. TLG 2022.
10. BioMarin Pharmaceutical Inc., Day, J., Pfeffer, J. C., Slasor, P., Mather, J. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 190 in Patients with CLN2 Disease. Final Clinical Study Report 2021.
11. BioMarin Pharmaceutical Inc. DEM CHILD RX. Datenschnitt 2020. TLG 2022.
12. BioMarin International Limited, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cerliponase alfa - Modul 4 A Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidylpeptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1978/2017-06-26_Modul4A_Cerliponase%20alfa.pdf, [Aufgerufen am: 24.10.2022]. 2017
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, [Aufgerufen am: 24.10.2022]. 2022
14. Wyrwich, K. W., Schulz, A., Nickel, M., Slasor, P., Ajayi, T. et al. An Adapted Clinical Measurement Tool for the Key Symptoms of CLN2 Disease. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2018; 6: 1-7.
15. Steinfeld, R., Heim, P., von Gregory, H., Meyer, K., Ullrich, K. et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet* 2002; 112(4): 347-54.
16. BioMarin Pharmaceutical Inc., Jacoby, D., Fong, M., Slasor, P. Natural History of Late-Infantile CLN2 Disease: Quantitative Assessment of Disease Characteristics, Rate of Progression, and Magnetic Resonance Imaging Findings. Natural History Report No. 190-901 2015.

17. Williams, R. E., Adams, H. R., Blohm, M., Cohen-Pfeffer, J. L., de Los Reyes, E. et al. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol* 2017; 69: 102-112.
18. Mole, S. E., Schulz, A., Badoe, E., Berkovic, S. F., de Los Reyes, E. C. et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 185.
19. BioMarin Pharmaceutical Inc. Summary of Baseline Characteristics. 2022.
20. BioMarin Pharmaceutical Inc. Additional Baseline Characteristics of the evaluable NH-U3 Population. 2017.
21. BioMarin Pharmaceutical Inc., Ajayi, T., Malandro, L., Slasor, P. Updated Analysis of the Natural History of CLN2 Disease: Estimated Rate of Decline from the DEM-CHILD Multi-Center Clinical NCL Database. 190-901 Supplemental Report Update 2017.
22. BioMarin Pharmaceutical Inc., Jacoby, D., Fong, M., Slasor, P. Updated Analysis of the Natural History of CLN2 Disease: Estimated Rate of Decline from the DEM-CHILD Multi-Center Clinical NCL Database. 190-901 Supplemental Report 2016.
23. BioMarin Pharmaceutical Inc. Length of Follow-up from Baseline to Last ML Assessment. 2022.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4 in Kraft getreten am 17. August 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf, [Aufgerufen am: 24.10.2022].
25. Ardicli, D., Haliloglu, G., Gocmen, R., Gunbey, C., Topcu, M. Unraveling neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: A tertiary center experience for determinants of diagnostic delay. *Eur J Paediatr Neurol* 2021; 33: 94-98.

26. Johnson, A. M., Mandelstam, S., Andrews, I., Boysen, K., Yaplito-Lee, J. et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: an Australian case series. *J Paediatr Child Health* 2020; 56(8): 1210-1218.
27. Kamate, M., Reddy, N., Detroja, M., Hattiholi, V. Neuronal Ceroid Lipofuscinoses in Children. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2021; 24(2): 192-197.
28. Moore, S. J., Buckley, D. J., MacMillan, A., Marshall, H. D., Steele, L. et al. The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland. *Clin Genet* 2008; 74(3): 213-22.
29. BioMarin Pharmaceutical Inc. Evaluable Population Changes. 2017.
30. Ballinger, R., Eliasson, L., West, A., Schulz, A., Peasgood, T. et al. The burden of CLN2 disease on families: home-based surveys with caregivers in Germany and the United Kingdom 2016; O42: 52.
31. Schulz, A., Jain, M., Butt, T., Ballinger, R., Eliasson, L. et al. The Challenges of Living with and Caring for a Child or Children Affected by Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 Disease: In-Depth Family Surveys in the United Kingdom and Germany. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2020; 8: e20190013.
32. BioMarin Pharmaceutical Inc. Beurteilung der Lebensqualität bei CLN2-Krankheit. 2015.
33. Matza, L. S., Patrick, D. L., Riley, A. W., Alexander, J. J., Rajmil, L. et al. Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force. *Value Health* 2013; 16(4): 461-79.
34. Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Seid, M., Skarr, D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003; 3(6): 329-41.

35. BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Intracerebroventricular BMN 190 in Patients with CLN2 Disease. Clinical Study Protocol Amendment 6 2019.
36. BioMarin Pharmaceutical Inc. DEM CHILD evaluable NH3 - HML over time. 2022.
37. BioMarin Pharmaceutical Inc., Jacoby, D., Slasor, P., Skjolaas, K. A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of intracerebroventricular BMN 190 in Pediatric Patients < 18 years of age with CLN2 Disease. Clinical Study Report 2020.
38. BioMarin Pharmaceutical Inc. 190-203 Interim Report (PMR 3207-5). 2019.
39. BioMarin Pharmaceutical Inc. Cerliponase alfa Observational Study. Clinical Study Protocol 2018.

Anhang

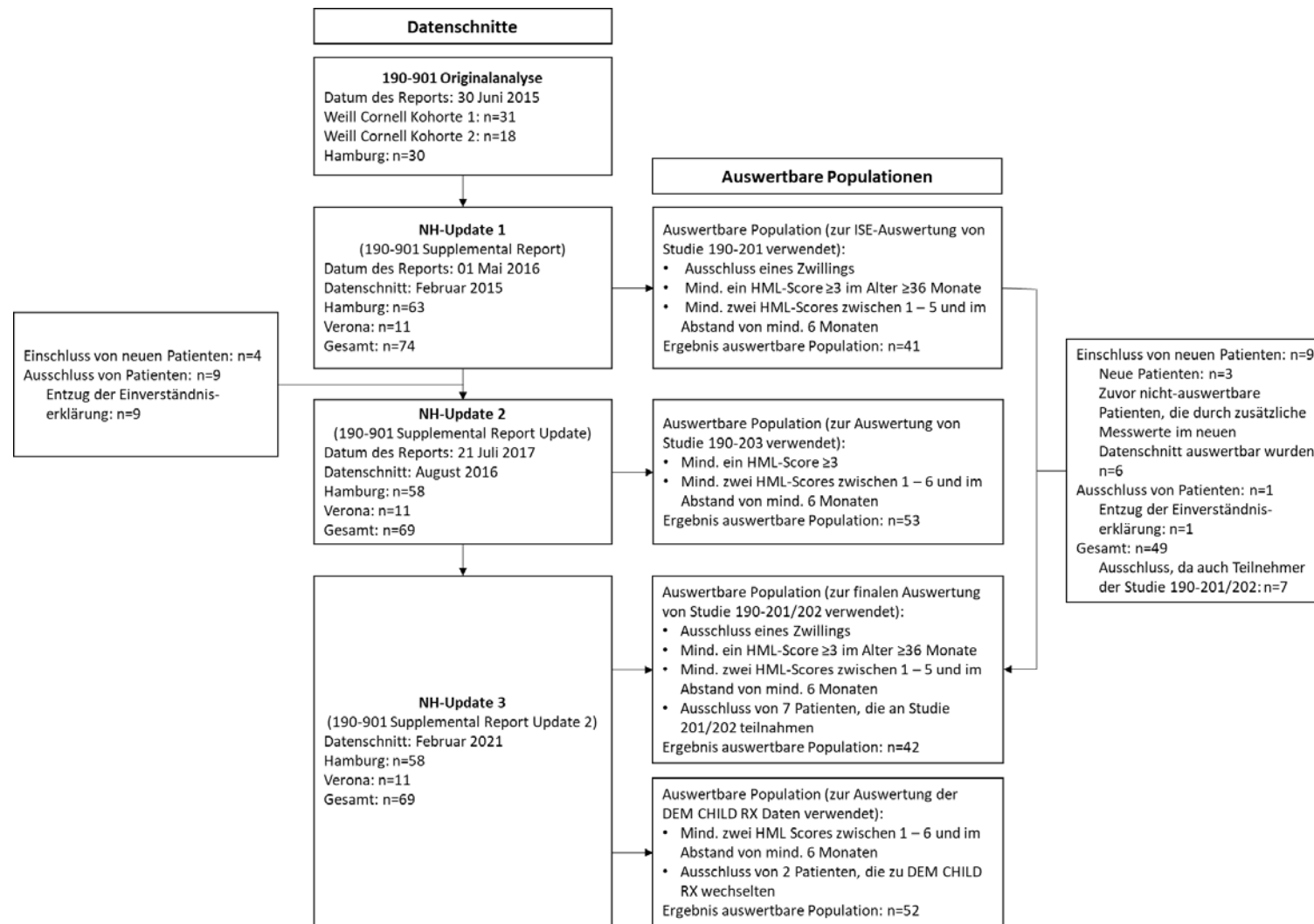


Abbildung 7: Patientenfluss der historischen Kontrolle (DEM-CHILD Register).

DEM-CHILD Register (Datenschnitt 2020)

N=5 unbehandelt^a

N=5 mit HML=0 seit dem Jahr 2016
N=2 mit prospektiven Daten bis
Datenschnitt 2020
N=3 mit Nachverfolgung aus der
Ferne, da Patienten zu krank,
um zum Zentrum zu reisen

N=52 mit Cerliponase alfa behandelt

N=23 Studienteilnehmer

N=12 in Studie 190-201/202
N=11 in Studie 190-203

N=29 kommerzielle Behandlung

N=24 mit auswertbaren Daten
entsprechend dem **DEM CHILD RX**
Datensatz

^a Die Daten der unbehandelten Patienten beziehen sich nur auf den Anteil der noch lebenden, auswertbaren NH-U2/3 Population (n=49), die weder in einer Studie noch auf kommerzieller Basis eine Behandlung mit Cerliponase alfa erhalten haben

Abbildung 8: Patienten des DEM-CHILD Registers (Datenschnitt 2020).

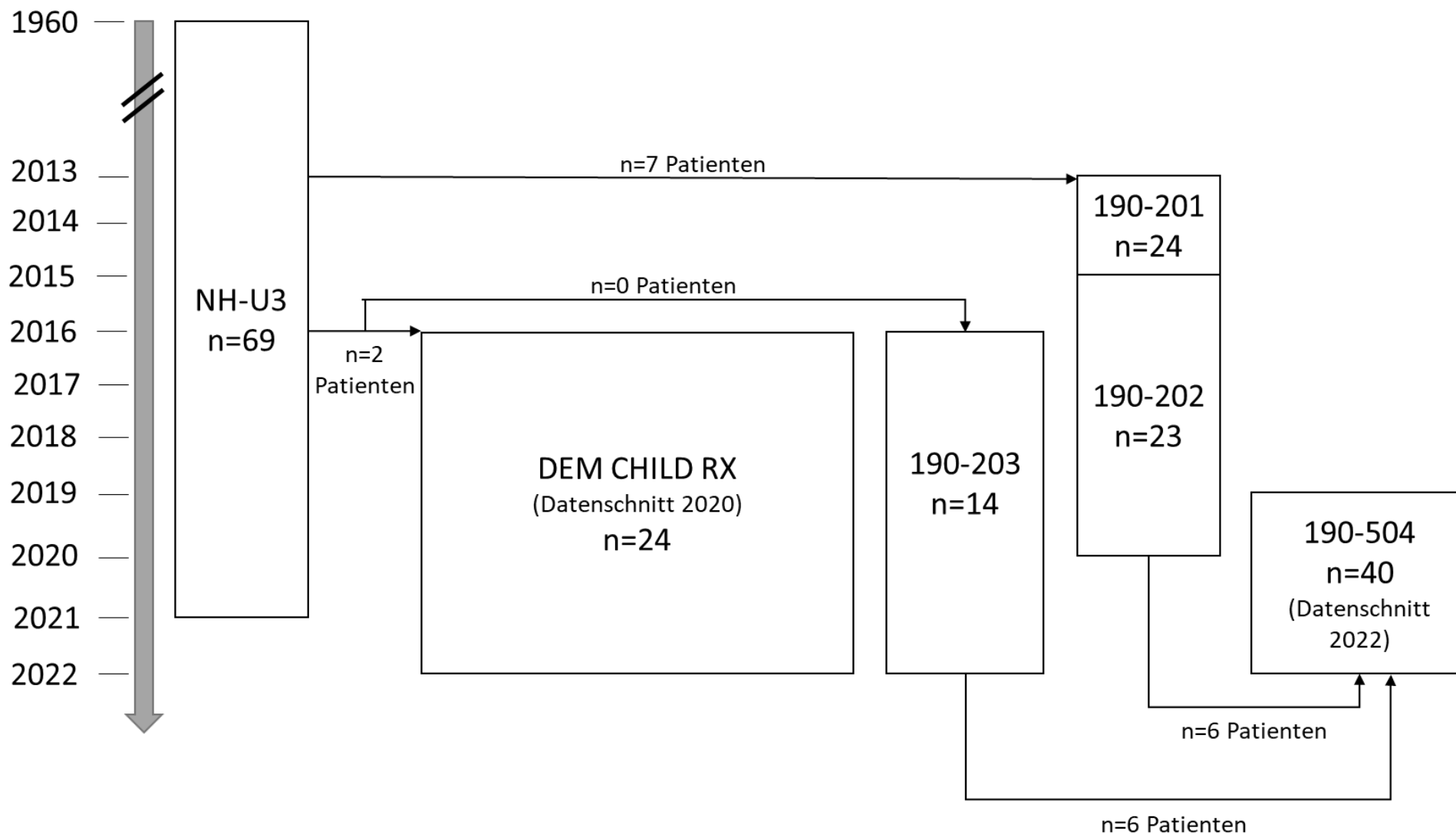


Abbildung 9: Patientenfluss zwischen den Studien und Datensets.

5.2 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.10.2022
Stellungnahme zu	Cerliponase alfa (Brineura)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04. Oktober 2022 eine Nutzenbewertung zu Cerliponase alfa (Brineura) von BioMarin Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Cerliponase alfa ist zugelassen zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet. Bei der erstmaligen Bewertung im Jahr 2017 galt ein Zusatznutzen aufgrund des Orphan Drug Status als belegt. In der Erstbewertung hat der G-BA den historischen Vergleich bereits berücksichtigt und deutliche Vorteile für Cerliponase alfa im primären Endpunkt hinsichtlich des Erhalts der patientenrelevanten motorischen und sprachlichen Fähigkeiten attestiert. Die Befristung erfolgte seinerzeit aufgrund einer noch laufenden PAES-Studie zur Beurteilung der Krankheitsprogression anhand der motorischen und sprachlichen Skala sowie zur Sicherheit und Verträglichkeit. Der G-BA sah es zudem als erforderlich an, dass Daten für die in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelten Patienten und Patientinnen in einem klinischen Register erfasst werden. Diese Studie wird von der G-BA-Geschäftsstelle in der aktuellen Bewertung lediglich ergänzend dargestellt, da nicht für alle in Deutschland behandelten Personen Daten vorgelegt worden seien. Die</p>	<p>Die allgemeine Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse der zwei berücksichtigten Studien wurden vom G-BA in einer Darstellung unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Berücksichtigung vorgelegter Evidenz auch ohne Einschluss der Gesamtpopulation</p> <p>Der Hersteller hat Daten einer Registerstudie vorgelegt, die in Deutschland lebende mit Cerliponase alfa behandelte Personen eingeschlossen hat. Für Personen, die außerhalb klinischer Studien mit der Behandlung begonnen haben, liegen keine Daten vor. Daraus resultierend konnte nicht die Gesamtpopulation aller in Deutschland behandelte Personen abgebildet werden. Dennoch ist nicht ersichtlich, weshalb mit der Patientenpopulation der deutsche Versorgungskontext nicht widerspiegelt sein sollte. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nicht-Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum möglichen Einfluss bestimmter Genotypen liegen bisher keine Publikationen vor, dieser soll im Rahmen der Studie 190-504 untersucht werden.</p> <p>Die Ergebnisse der Registerstudie DEM CHILD RX werden im Beschluss zur Nutzenbewertung von Cerliponase alfa berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.3 Stellungnahme Dr. med. Angela Schulz, Dr. med. Miriam Nickel, NCL-Sprechstunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Datum	25.Oktober 2022
Stellungnahme zu	Cerliponase alfa/Brineura
Stellungnahme von	Dr. med. Angela Schulz, Dr. med. Miriam Nickel, NCL-Sprechstunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Angela Schulz, Dr. med. Miriam Nickel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausschluss wichtiger Datensätze für die Nutzenbewertung:</p> <p>190-901:</p> <ul style="list-style-type: none">- Diese unabhängige Natural History Studie im Rahmen der DEM CHILD Datenbank war fundamental zur Beschreibung des Krankheitsverlaufs, so wie zur Etablierung der in den interventionellen Studien verwendeten Krankheitsskalen. Sie wurde nicht nur als Kontrollgruppe für die entsprechende Phase ½ Behandlungsstudie sowohl von EMA als auch FDA und Japanischer PMDA akzeptiert, sondern auch hochrangig publiziert nach einem ausführlichen Peer Review Verfahren. (Nickel et al., 2018)- Die prospektive Dokumentation einer unbehandelten Kontrollgruppe ist spätestens nach Zulassung von Cerliponase alfa nicht mehr möglich. Da es sich um eine unbehandelt tödlich verlaufende Erkrankung handelt, werden seit Zulassung von Cerliponase alfa alle CLN2-Patienten in Deutschland mit Ausnahme weniger Einzelfälle mit Enzymersatztherapie behandelt.- Die unabhängigen Natural History Daten der DEM CHILD Datenbank wurden monitort und auditiert von EMA als auch FDA und Japanischer PMDA und es wurde keine Beanstandung bezüglich der Datenqualität gefunden.- Nichtberücksichtigung dieser Daten führt zu Unterschätzung des Nutzens der Behandlung auf die Mortalität. Der Krankheitsverlauf ist gut dokumentiert, das mediane Alter bis zum Versterben ist 10.4	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Angela Schulz, Dr. med. Miriam Nickel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahre (Nickel et al. 2018) – KEIN mit ERT behandelter Patient in den Studien BMN190, im DEM-CHILD-Register oder der BMN190-504 Beobachtungsstudie ist bisher verstorben.</p> <p>DEM-CHILD RX: -ALLEN nach Zulassung mit Cerliponase alfa in Deutschland behandelten CLN2-Patienten, die nicht in einer der beiden Studien 190-201/202 bzw. 190-203 eingeschlossen waren, wurde das Angebot gemacht, an der unabhängigen Beobachtungsstudie im Rahmen der DEM-CHILD Datenbank teilzunehmen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts Ende 2020 waren von 29 Patienten 24 Patienten mindestens 6 Monate behandelt und in der Beobachtungsstudie eingeschlossen, nur 5 Patienten hatten die Teilnahme abgelehnt, unter anderem aus Gründen der bereits besonderen Belastung durch die COVID19-Pandemie und zur Vermeidung weiterer evtl. risikoreicher Reisen zur Verlaufsuntersuchungen an das NCL-Zentrum in Hamburg. Das Krankheitsstadium war hier kein Faktor zum Ein/Ausschluss. -Es findet bei Einschluss in die DEM-CHILD-Studie KEINERLEI Selektion nach Schweregrad der Krankheit statt – anders als bei Einschluss in die BMN190-Studien hatten und haben CLN2-Patienten in Deutschland in jedem Krankheitsstadium, insbesondere auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, ein Anrecht auf Therapie, so dass die DEM-CHILD RX Kohorte auch Patienten in deutlich weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien enthält als die BMN190-Studienkohorten. - Die ML-Skala dokumentiert NICHT den “Schweregrad” der Erkrankung, sondern allein das Krankheitsstadium.</p>	<p>nach Schweregrad der Krankheit statt, so dass die DEM-CHILD RX Kohorte auch Patienten in deutlich weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien enthalte als die Interventionsstudien.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Interventionsstudien bzw. die Registerstudie und die zugehörigen externen Kontrollen liegen entsprechend Angaben zu den</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Angela Schulz, Dr. med. Miriam Nickel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- Neben dem Alter beim Krankheitsausbruch, bestimmten Genotypen und der Behandlung mit Cerliponase alfa sind keine Faktoren bekannt, die den Verlauf der Neurodegeneration bei CLN2-Patienten beeinflussen. Durch das Matching von Patienten auf Baseline-ML Score und Alter wird für Strukturgleichheit zwischen Vergleichsgruppen gesorgt.</p> <p>-Die kürzere Beobachtungsdauer im Vergleich zu den BMN190 Studien ergibt sich daraus, dass die DEM-CHILD Studie erst ab Zulassung des Medikamentes im Sommer 2017 möglich war.</p> <p>190-504:</p> <p>-Die bemängelte Doppelerfassung von Patienten in den BMN190-Studien und dieser Langzeitbeobachtungsstudie ist insofern nicht korrekt, als dass Patienten erst NACH Abschluss der BMN190-Studien in die 190.504 Beobachtungsstudie überführt wurden. Diese Patienten wurden allein hier nachbeobachtet, NICHT im DEM-CHILD Register.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Angela Schulz, Dr. med. Miriam Nickel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Zum möglichen Einfluss bestimmter Genotypen liegen bisher keine Publikationen vor, dieser soll im Rahmen der Studie 190-504 untersucht werden.</p> <p>Die Ergebnisse der Registerstudie DEM CHILD RX werden im Beschluss zur Nutzenbewertung von Cerliponase alfa berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
12, 23-25	<p>Originaltext: „Es bleibt unklar, inwieweit Personen mit eher schwereren Verläufen der Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2) in der Population der externen Kontrolle 190-901 NH3 umfasst und somit vom Erkrankungsbild stärker betroffen sind.“</p> <p>Anmerkung: Weder in der 190-901 Population noch in der DEM-CHILD RX Kohorte wurde nach Krankheitsverläufen selektioniert. Dass die Kohorten fast ausschließlich Patienten mit dem klassischen spät-infantilen Phänotyp enthalten, zeigt sich an dem gut vergleichbaren, frühen Alter bei Symptombeginn. Patienten mit atypischen, mildereren Phänotypen sind bei Symptombeginn mindestens 5 Jahre und älter.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, Pagovich OE, Kosofsky B, Yohay K, Downs M, Slasor P, Aiayi T, Crystal RG, Kohlschütter A, Sondhi D, Schulz A* (2018). Natural history of late infantile CLN2 disease: Quantitative prospective assessment of disease characteristics and rate of progression in an international cohort of 140 patients. *Lancet Child Adolesc Health*; 2:582-590.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Cerliponase alfa

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. November 2022

von 15.46 Uhr bis 16.46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioMarin International Ltd:**

Herr Füllbier

Herr Dr. Reisewitz

Herr Jha

Frau Dr. Kiehlmeier

Frau Bentin (Dolmetscherin)

Herr Bentürk (Dolmetscher)

Angemeldete Teilnehmende für das **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE):**

Frau Dr. Schulz

Frau Dr. Nickel

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:46 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer Anhörung Cerliponase alfa zur Behandlung der NCL! Es geht um die Neubewertung nach Fristablauf für dieses Orphan. Ein technischer Hinweis: Wir haben auf unserer Bildschirmoberfläche unten links eine kleine Weltkugel, damit das mit der Verdolmetschung klappt. Wir sollten alle in dem deutschen Kanal verbleiben. Ich gehe davon aus, wenn gedolmetscht wird, dass das im deutschen Kanal erfolgt. Das ist im Vorfeld geübt worden, nachdem wir vor einiger Zeit erhebliche Probleme hatten. Wie gesagt, herzlich willkommen zu dieser Anhörung! Wir haben Stellungnahmen zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom pharmazeutischen Unternehmer, von BioMarin International Ltd, von Frau Dr. Schulz und Frau Dr. Nickel von der NCL-Sprechstunde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Ich muss, bevor wir in die Anhörung gehen, zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer BioMarin International Ltd sind Herr Füllbier, Herr Dr. Reisewitz, Herr Jha und Frau Dr. Kiehlmeier zugeschaltet sowie Frau Bentin als Dolmetscherin und Herr Bentürk als Dolmetscher, Frau Dr. Schulz und Frau Dr. Nickel vom Klinikum Eppendorf sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist sonst noch jemand dabei, der zuhören möchte, der mitdiskutieren will und nicht auf meiner Liste steht? – Das ist nicht der Fall.

Zunächst würde ich BioMarin die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zur Nachbewertung hier vorzutragen. Dann würden wir im Bedarfsfall in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für BioMarin? – Bitte, Herr Füllbier.

Herr Füllbier (BioMarin): Vielen Dank, Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Im Namen von BioMarin möchte ich mich für die Einladung zur heutigen Anhörung herzlich bedanken. Mein Name ist Fabian Füllbier. Ich bin bei BioMarin Access Director hier in Deutschland. Anwesend sind außerdem meine Kollegen Dr. Pascal Reisewitz, European Medical Lead für Enzyersatztherapien, Ashok Jha, Director Health Economic and Outcome Research in der Abteilung Market Access, sowie Dr. Sandra Kiehlmeier, die uns als externe Beraterin bei der Dossiererstellung unterstützt hat. Sie haben es schon gehört: Herr Jha ist englischsprachig. Seine Beiträge werden heute von unserem Dolmetscherteam im deutschen Kanal für das Plenum simultan übersetzt.

In der heutigen Anhörung geht es um die Neubewertung nach Fristablauf des Orphan-Arzneimittels Cerliponase alfa, das seit 2017 unter dem Handelsnamen Brineura in Deutschland auf dem Markt angeboten wird. Brineura ist eine Enzyersatztherapie zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2, die wir der Einfachheit halber im weiteren Verlauf mit CLN2 oder NCL2 abkürzen werden. Bei CLN2 handelt es sich um eine schwere pädiatrische Erkrankung mit deterministischem Krankheitsverlauf. Die betroffenen Kinder werden überwiegend in einem Alter zwischen 2 und 4 Jahren symptomatisch. Sie erleben eine rapide neuronale Degeneration, werden bettlägerig und versterben in einem medianen Alter von circa 10 Jahren. Verursacht wird die Erkrankung durch einen Mangel an TPP1. Dieses fehlende Enzym wird durch Cerliponase alfa substituiert.

Bereits innerhalb der ersten Nutzenbewertung zu Brineura im Jahr 2007 konnten dramatische Behandlungseffekte im Bereich der Morbidität festgestellt werden. Ich möchte aus den damaligen Tragenden Gründen zitieren:

§ 1 Im Ergebnis zeigt sich aufgrund der Größe und der Konsistenz der ermittelten Unterschiede in den Veränderungen der M/L-Skala/HML-Skala ein außerordentlich deutlich ausgeprägter Effekt einer Behandlung mit Cerliponase alfa gegenüber der

unbehandelten Kontrolle, der durch die genannten Unsicherheiten nicht infrage gestellt wird.

Dennoch wurde der Beschluss befristet: um in einem späteren Verfahren weitere Studien- und Registerdaten bewerten zu können. Durch die Vorlage von Sechsjahresdaten der Studie 190-201/202 und von Daten des DEM-CHILD-Registers ist BioMarin im gegenständigen Verfahren der für die Befristung maßgeblichen Forderung nach Langzeitdaten und nach Daten aus der deutschen Praxis nachgekommen. Zusätzlich dazu werden mit den Ergebnissen der interventionellen Studie 190-203 und der Beobachtungsstudie 190-504 ergänzende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorgelegt. In allen Studien- und Registerdaten sehen wir das hochsignifikante Ergebnis aus der Zulassungsstudie in Bezug auf die Verbesserung der Morbidität bestätigt. Für die betroffenen Kinder bedeutet das, dass sich die Erkrankung stabilisiert. Zusätzlich werden erstmals Auswertungen zur Mortalität vorgelegt, die einen hochsignifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Brineura zeigen. Erwähnenswert ist hierbei, dass innerhalb der Studien kein einziger behandelter Patient verstorben ist, obwohl alle Patienten ein Alter erreichten, in dem Todesfälle zu erwarten wären.

Im Gegensatz dazu verlieren die Patienten der historischen Kontrolle innerhalb von kurzer Zeit alle motorischen und sprachlichen Fähigkeiten. Sie degenerieren zunehmend und versterben.

Daher scheint es als überraschend, dass sich die Nutzenbewertung weniger mit der überzeugenden Wirksamkeit von Brineura, sondern maßgeblich mit formalen Fragestellungen bezüglich des indirekten Vergleichs beschäftigt. Wir als pharmazeutischer Hersteller gingen indessen davon aus, dass diese Fragestellungen bereits innerhalb der ersten Nutzenbewertung ausgiebig adressiert und beantwortet wurden. Insbesondere da der indirekte Vergleich innerhalb der ersten Nutzenbewertung berücksichtigt und somit akzeptiert wurde, erscheint es nicht gerechtfertigt, diesen nun infrage zu stellen. Die innerhalb des gegenständigen Dossiers präsentierten Daten der klinischen Studien und der Registerdatensätze wurden nach der gleichen Methodik erhoben und ausgewertet wie die bereits in der ersten Nutzenbewertung präsentierten Daten. Dabei sind die Ergebnisse so stark und beeindruckend, dass eine potenzielle Verzerrung durch das einarmige Studiendesign oder den indirekten Vergleich in den Hintergrund tritt.

Zusammenfassend handelt es sich bei CLN2 um eine schwere pädiatrische Erkrankung mit einem rapiden deterministischen Krankheitsverlauf. Durch die Behandlung mit Brineura wird in allen Studien- und Real-World-Daten eine Stabilisierung der Motor- und Sprachfunktion der Patienten erzielt, die sich in einer Stabilisierung der Lebensqualität von Patienten und deren Angehörigen widerspiegelt und letztendlich zu einem bedeutenden Lebensvorteil der behandelten Patienten im Vergleich zur historischen Kontrolle führt. Die beobachteten Effekte in den Kategorien Mortalität und Morbidität sind so stark ausgeprägt, dass diese nicht mehr durch den Einfluss von Störgrößen erklärt werden können. Daher sind wir der Auffassung, dass es sich bei Brineura um ein Arzneimittel mit erheblichem Zusatznutzen handelt. Wir hoffen, dass wir Ihnen diese Punkte in unserer schriftlichen Stellungnahme verständlich darlegen konnten, und freuen uns nun selbstverständlich auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Füllbier, für diese Einleitung. Sie haben absolut recht, dass beim Erstverfahren der historische Vergleich aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung, der pädiatrischen Patientenpopulation und des deterministischen Krankheitsverlaufs trotz der üblicherweise mit solchen Vergleichen einhergehenden methodischen Unsicherheiten berücksichtigt worden ist und die Ergebnisse des historischen Vergleichs in der Morbidität, also bei der ML-Skala, insbesondere bei motorischen und sprachlichen Fähigkeiten als außerordentlich deutlich ausgeprägt angesehen wurden. Das ist klar. Aber diese Frage muss man sich bei der Neubewertung erneut stellen: Ist es so, oder ist es nicht so, oder gibt es möglicherweise Evidenz, die dagegenspricht? Vor diesem Hintergrund ist die aufgeworfene methodische Fragestellung durchaus berechtigt und nicht jenseits aller Vorstellungswelt.

Meine erste Frage richtet sich an Frau Dr. Schulz und Frau Dr. Nickel. Sie sehen die kindlichen Patienten und Patientinnen. Haben Sie ein Gefühl dafür, wie repräsentativ die DEM-CHILD-Beobachtungsstudie, also aus den Registerdaten, für die in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelten Patienten ist? Ist das das Patientenkontext, das Sie auch sehen? Wie schätzen Sie die Vergleichbarkeit der Populationen der Interventionsstudien und der externen Kontrolle ein? Das ist die entscheidende Frage, über die wir uns heute unterhalten müssen. Wer von Ihnen beiden – gerne auch beide – kann mir dazu etwas sagen? – Frau Schulz als Erste, bitte schön.

Frau Dr. Schulz (UKE): Der erste Teil Ihrer Frage war: Wie repräsentativ sind die Daten, die wir im DEM-CHILD-Register als sogenannte Real-World-Daten gesammelt haben? Das sind Daten mit Datencut Ende 2020. In diesem Datencut haben wir tatsächlich alle Patienten eingeschlossen, die außerhalb einer pharmazeutischen Studie, also einer von BioMarin gesponserten Studie, mit der Therapie angefangen haben, also nach Zulassung des Medikamentes, und mindestens sechs Monate schon in Therapie waren. Das haben wir unabhängig vom Phänotyp oder sonstigen Dingen getan. Von den Patienten, die uns zugänglich waren, die regelmäßig zu uns zu Verlaufskontrollen kamen, haben hieran alle mit Ausnahme von fünf Patienten teilgenommen. Wir hatten noch nicht einmal eine Handvoll von Familien, denen das schwerfiel, aus Gründen der Pandemie, aus Gründen der Belastbarkeit. Ansonsten sind alle diese Patienten da drin. Wir haben bewusst keine Patienten eingeschlossen, die in den von BioMarin gesponserten klinischen Studien zu diesem Zeitpunkt waren oder vorher drin waren, weil wir bewusst nur die Kinder nehmen wollten, die außerhalb einer klinischen Studie hereingekommen sind. Von daher, finde ich, ist es schon eine gute Abdeckung aller Patienten, die Brineura bekommen haben. Wir haben deutschlandweit nicht nur Patienten eingeschlossen, die bei uns am Zentrum das Enzym bekommen haben, sondern auch Patienten, die aus anderen Zentren regelmäßig zu uns zu Verlaufskontrollen gekommen sind.

Ein weiterer Punkt ist wichtig zu erwähnen. Wir hatten keinerlei Einschlusskriterien bezüglich des Krankheitsstadiums. Wir waren völlig frei. Es ist in Deutschland so, dass letztendlich, wenn es medizinisch gerechtfertigt erscheint, jeder Patient mit der Diagnose CLN2 die Möglichkeit der Therapie mit Brineura hat. Das unterscheidet sich von der Situation, die wir in der gesponserten klinischen Studie hatten. Da mussten die Kinder tatsächlich einen Gesamtscore für Motorik und Sprache von mindestens 3 haben, sich also noch in dem mittleren Krankheitsstadium befinden, einfach weil man gesagt hat: Man muss eine gewisse Therapieeffektivität messen können. Dieses Kriterium hatten wir bei den DEM-CHILD-Daten nicht. Wir hatten einige Kinder, die schon weiter fortgeschritten waren und in diesem Stadium mit der Therapie begonnen haben. Diese strengen Einschlusskriterien gab es also nicht. Insofern ist die DEM-CHILD-Kohorte noch mehr die Kohorte, die zeigen kann, wie die Wirksamkeit bei Kindern in fortgeschritteneren Stadien ist. Ab wann macht es Sinn, sie weiter zu behandeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzend, Frau Nickel.

Frau Dr. Nickel (UKE): Ich würde dem zustimmen. Gerade unsere Daten aus der Real World zeigen eine sehr große Repräsentativität, wie es unter dieser Therapie tatsächlich läuft, weil es keine Einschlusskriterien gab. Wir haben keine, alle Kinder können diese Therapie erhalten. Dazu kann man ergänzen: Es war ein Datencut Ende 2020. Es ist so, dass weiterhin, in den vergangenen zwei Jahren, kein einziges Kind unter dieser Therapie verstorben ist. Wir sind jetzt so weit, dass die ersten Kinder so alt sind, dass wir langsam über Transition in den Erwachsenenbereich nachdenken müssen. Das wäre vor zehn oder auch vor sieben Jahren undenkbar gewesen, weil die Kinder im Mittel mit 10 Jahren versterben, manche vielleicht auch 13 oder 14 geworden sind. Tatsächlich ist das ein Bereich, der für uns Kliniker ausgesprochen klar zeigt, dass diese Therapie eine Wirksamkeit hat, von der wir damals gar

nicht geglaubt haben, dass dieses möglich wäre. Deswegen sind die Daten schon repräsentativ; sie wurden eben nicht ausgewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nickel. – Frau Schier von der DKG bitte.

Frau Dr. Schier: Wir haben eine Frage, was das Matching angeht. Es sind zwei bzw. drei Kriterien in das Matching hineingekommen. Vielleicht können Sie dazu sagen, inwiefern Sie weitere mögliche Matching-Kriterien sehen. Sind das die relevanten Confounder? In diesem Fall war es der Score und der Altersunterschied, die eingegangen sind. Sehen Sie weitere, die man hätte aufnehmen können?

Zweite Frage. Es gibt die drei Kriterien. Inwiefern ist dieses dritte Kriterium – Stichwort: Genotyp/Phänotyp-Korrelation – ausschlaggebend gewesen? Ich habe gelesen, es war eine Auflage im weitesten Sinne. Wie stehen diese 2:3-Kriterien? Sehen Sie weitere relevante Confounder, die man hätte berücksichtigen müssen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Frage. – Wer möchte darauf antworten?

Herr Füllbier (BioMarin): Das macht Herr Reisewitz von BioMarin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Reisewitz (BioMarin): Der Genotyp war tatsächlich eine Auflage der US-Zulassungsbehörde, der FDA. Wir sind dem entgegengekommen, indem wir gesagt haben: Es gibt zwei in den USA und Europa häufige Mutationen, die klar mit einem kompletten Funktionsverlust assoziiert sind. Genotyp/Phänotyp-Korrelationen sind nicht in vielen Details in der CLN2 beschrieben. Wir haben dennoch gesagt: Wenn wir sehen, wir haben ein oder zwei dieser bekannten klaren Nullallele, dann ist das für uns ein Matching-Kriterium. Wir haben für die 201/202-Studie sowohl zwei wie auch drei Kriterien für das Matching präsentiert und sehen da keine wesentlichen Unterschiede.

Confounder darüber hinaus sind uns nicht bekannt. Es geht tatsächlich in erster Linie um den Krankheitsbeginn, ab dem sich der Verlauf des Patienten sehr gut vorhersagen lässt. Den Krankheitsbeginn haben wir durch den ML-Score bei Baseline und dem Alter zu diesem Zeitpunkt eingerechnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reisewitz. – Gibt es Ergänzungen von Ihnen, Frau Schulz oder Frau Nickel? Ich habe gesehen, Sie haben genickt, Frau Schulz, als Herr Reisewitz ausgeführt hat.

Frau Dr. Schulz (UKE): Ich kann dem nur zustimmen. Es ist eine Krankheit, von der wir mittlerweile 100 verschiedene Mutationen kennen. Es gibt die von Herrn Reisewitz genannten zwei Mutationen, die häufig vorkommen und die mit einem vollständigen Funktionsverlust des Proteins einhergehen. Wir wissen, dass, wenn Kinder diese Mutation haben, wir die klassischen schnellen Verläufe sehen. Meine klinische Erfahrung – Frau Nickel wird mir zustimmen – ist tatsächlich, wenn wir mit den Eltern sprechen, dass das Alter bei Erkrankungsbeginn, das Alter bei Erstsymptom entscheidend ist, um sagen zu können, es handelt sich hierbei um den klassischen sehr häufigen spätinfantilen Verlauf. Da sehen wir keine Unterschiede. Das haben unsere Natural-History-Daten sehr schön zeigen können, die nicht nur bei uns in Hamburg erhoben worden sind, sondern auch in Italien, auch noch mit crosssektionalen Daten aus den USA zusammengeführt worden sind. Die passten perfekt übereinander. Das illustriert das sehr gut. Für einzelne seltene Mutationen eine Genotyp/Phänotyp-Korrelation zu machen, ist schwierig, weil es sehr viele verschiedene Mutationen gibt. Insofern ist das Alter bei Erkrankungsbeginn ein sehr gutes Matching-Kriterium.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schulz. – Frau Nickel, eine Ergänzung? Sie haben genickt.

Frau Dr. Nickel (UKE): Dem stimme ich komplett zu. Das Alter bei Erkrankungsbeginn ist aus der Erfahrung der wichtigste Wert, um den klinischen Verlauf einschätzen zu können, ganz klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schier, ist Ihre Frage beantwortet? – Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Ich wollte ebenfalls nach den Confoundern fragen. Es wurde freundlicherweise von Frau Schier schon erfragt. Meine Frage setzt auf dem auf, was die Klinikerinnen gesagt hatten, dass sie auf das Alter bei Erkrankungs- und Symptombeginn abgestellt haben. Was ist das durchschnittliche Alter, in dem die Diagnose gestellt wird, und in welchem Alter erfolgt bei der Krankheit in der Regel der Symptombeginn? Wird direkt nach der Diagnose mit der Behandlung begonnen, oder vergeht noch Zeit zwischen Diagnosestellung und Behandlungsbeginn?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Frau Nickel, bitte.

Frau Dr. Nickel (UKE): Grundsätzlich ist es so, dass die ersten ganz klaren Symptome das Eintreten der Epilepsie ist, was in der Regel um das 3. Lebensjahr erfolgt. Es gibt Vorwarnsymptome, die man in der Anamnese hat. Das sind Sprachentwicklungsstörungen bei den Kindern, die ein hoher Prozentsatz dieser Kinder aufweisen. In einem Alter zwischen 1 und 3 Jahren sind Sprachentwicklungsverzögerungen bei Kindern ein häufiges Merkmal, sodass das zwar ein Warnsymptom ist, aber die ersten klaren Symptome, dass eine Pathologie vorliegt, sicherlich die Epilepsie ist, die mit ungefähr 3 Jahren einsetzt.

Die Diagnose wurde noch vor zehn Jahren mit einer Verzögerung von ein bis zwei Jahren gestellt. Das ist heutzutage anders. Bei Eintreffen der ersten Epilepsie wird bei einer Anamnese von einer Sprachentwicklungsstörung sehr häufig an diese Diagnose gedacht, sodass diese Kinder heutzutage durchaus im Rahmen von Monaten nach dem ersten Krampfanfall diagnostiziert und sofort dieser Therapie zugeführt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nickel. – Herr Marx, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank. – Dann habe ich noch eine Frage zur Progredienz der Erkrankung, bevor die Patienten mit Brineura behandelt worden sind. Wie war da der durchschnittliche Verlust an Punkten der ML-Skala?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schulz, bitte.

Frau Dr. Schulz (UKE): Ab dem Beginn der ersten Abbausymptome, wie Frau Dr. Nickel schon sagte – das wäre die Epilepsie –, der innerhalb weniger Wochen die Ataxie und der Verlust motorischer Fähigkeiten folgen, sehen wir einen Verlust von durchschnittlich knapp zwei Scorepunkten der Motor-Language-Skala pro Jahr. Das geht tatsächlich sofort rapide los. Deswegen ist es so wichtig, dass wir die Kinder nach den ersten Symptomen schnell diagnostizieren können und rasch mit der Therapie anfangen können. Ab dem Zeitpunkt der ersten Epilepsie gibt es nicht ein langsames Anfangen der Krankheit, sondern wir sehen tatsächlich, dass es ein fulminanter Beginn ist. Wir behandeln das in der klinischen Praxis fast wie einen Notfall, in dem Sinne, dass diese Kinder mit hoher Priorität einen Operationstermin bekommen, um entsprechend Rickham- oder die Ommaya-Kapsel implantiert zu bekommen, damit wir sie innerhalb weniger Wochen so schnell es geht in die Therapie bekommen. Das heißt, dass man nicht mit den Eltern bespricht: Kommen Sie in drei oder in sechs Monaten wieder, und wir schauen dann. Wir sagen: So schnell es geht, wirklich möglichst innerhalb weniger Wochen mit der Therapie starten. Das spiegelt gut wider, wie schnell die Krankheit sonst fortschreitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schulz. – Frau Nickel.

Frau Dr. Nickel (UKE): Die Rapidität ist leider auch das, was wir in der ersten Zulassungsstudie gesehen haben. Die ersten Kinder, die diagnostiziert worden waren, als diese Therapiestudie in Planung war, sind bis zum Start der offiziellen Zulassung schon so krank geworden, dass sie initial gar nicht mehr teilnehmen konnten, weil sie die damaligen Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt haben. Das heißt, der rapide Verlust geht tatsächlich mit dem Beginn der Epilepsie einher. Das ist wie eine Rutsche. Es zeigt sich auch in den Natural-History-Daten, dass die Kinder diese Funktion verlieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx?

(Herr Dr. Marx: Vielen Dank!)

Frau Rissling, Fachberatung Medizin, bitte.

Frau Dr. Rissling: Ich habe zwei Fragen, einmal zum indirekten Vergleich, zum Matching, und dann zu den Registerstudien. Für das 1:1-Matching der Studie 190-201 und 202 wurden Sensitivitätsanalysen mit anderen Matching-Methoden durchgeführt, jedoch nicht für das 1:3-Matching der Studie 203. Wie robust schätzen Sie das 1:3-Matching ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das für den pU beantworten?

Herr Füllbier (BioMarin): Herr Reisewitz.

Herr Dr. Reisewitz (BioMarin): Wir haben im Dossier Sensitivitätsanalysen für das 3:1-Matching für 203 aufgeführt. Wir haben für das 3:1-Matching nur Patienten mit einem Motor-Language-Score unter 6 zur Baseline eingeschlossen, noch einmal separat nur solche mit ML = 6 zur Baseline. Diese Analysen haben wir durchgeführt und in das Dossier eingeschlossen.

Der Grund, weshalb wir das 3:1-Matching durchgeführt haben, war schlicht, weil wir eine größere Population von deutlich jüngeren Patienten hatten, teilweise von präsymptomatischen Patienten, die diagnostiziert wurden, weil sie ein betroffenes Geschwisterkind hatten. Das heißt, im jungen Alter mit einem ML von 6 finden sich recht viele Vergleichspartner, sodass ein 1:1-Matching kompliziert gewesen wäre. Wir sind auf ein 3:1-Matching gegangen, weil wir so viele Matchingpartner in der Kohorte hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rissling, reicht das?

Frau Dr. Rissling: Interessehalber: Haben Sie für die 203-Studie zunächst ein 1:1-Matching durchgeführt?

Herr Dr. Reisewitz (BioMarin): Das haben wir in der Interimsanalyse nicht gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Reisewitz. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Dann hätte ich eine Frage zu der Sicherheit der Registerstudien. Verstehe ich es richtig, dass in der Studie 504 die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unabhängig von einem möglichen Zusammenhang berichtet wurden, während in der Studie 504 und beim DEM-CHILD-RX-Datensatz nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ausschließlich dann berichtet wurden, wenn eine subjektive Einschätzung eines möglichen Zusammenhangs zur Studienmedikation bestand? Von wem wurde eingeschätzt, ob dieser Zusammenhang vorlag?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rissling. – Wer macht das vom pU?

Herr Füllbier (BioMarin): Frau Kiehlmeier kann das machen, aber Frau Schulz hat ebenfalls ihre Hand gehoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Frau Kiehlmeier an.

Frau Dr. Kiehlmeier (BioMarin): Es war so, dass in den Beobachtungsstudien 190-504 und dem DEM-CHILD-RX-Datensatz diese Daten von den Behandlungszentren im Rahmen des Standard of Care des jeweiligen Behandlungszentrums erhoben wurden. Daher wurde von den jeweiligen Prüfärzten an diesen Zentren entschieden, ob ein aufgetretenes UE mit der

Behandlung im Zusammenhang steht. Dieses wurde registriert und an BioMarin weitergeleitet. Innerhalb der Interventionsstudie war das Ganze natürlich anders. Dort wurde alles aufgezeichnet, was ab der Implantation des icv-Zugangs aufgetreten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kiehlmeier. – Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Dem kann ich nur zustimmen. Das sind zwei unterschiedliche Studienarten. Das eine ist eine Interventionsstudie, das andere war eine Beobachtungsstudie. Wir Kliniker hatten zum Zeitpunkt der Beobachtungsstudie eine mehrjährige Erfahrung mit dieser Therapie. Ich glaube, dass wir umfassend und detailliert eingeschätzt haben, wenn sich eine Nebenwirkung potenziell auf das Medikament oder auf die Zugangsart hat zurückführen lassen. Wir haben entsprechend Infektionen von der Kapsel oder so etwas mitgemeldet. Insofern ist es sicherlich so, dass man in einer Interventionsstudie Events anders wird dokumentieren müssen, als das bei einer Beobachtungsstudie der Fall ist. Aber auch da hatten wir schon eine ganz andere klinische Erfahrung. Wir konnten eher sagen, ob etwas damit zusammenhängt oder nicht. Wir waren eher großzügig. Im Zweifel haben wir es als potenziell zusammenhängend dokumentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schulz. – Frau Rissling, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Rissling: Ja, die Frage ist beantwortet!)

Danke. – Frau Zaulig, DKG, bitte.

Frau Zaulig: Einen schönen guten Tag! Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer und eine Frage an die Kliniker. Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zielt auf die Literaturrecherche ab. In der Nutzenbewertung wird kritisiert, dass aus den Studienunterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervorgeht, wie der pU bezüglich der Literaturrecherche und der Auswahl der Confounder vorgegangen ist. Kann der pharmazeutische Unternehmer hierzu Stellung nehmen und sein Vorgehen kurz erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Zaulig. – Wer macht das?

Herr Füllbier (BioMarin): Das macht Frau Kiehlmeier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Kiehlmeier (BioMarin): Es war so, dass zuvor die Daten der historischen Kontrolle zur Verfügung standen. Das war zum einen die Originalanalyse der 901 und, basierend auf den Ergebnissen, die man dort gesehen hat, die Erkenntnis, dass das Alter und der HML-Wert zum Krankheitsbeginn bzw. der Zeitpunkt und der HML-Wert ausschlaggebend sind. Da bisher keine anderen Confounder bekannt waren, hat man sich auf diese Kriterien beschränkt, vor allem in Rücksprache mit den Klinikern. Es sind keine anderen Confounder mehr aufgetreten. Es ist eine recht kleine Patientenpopulation. Es gibt nicht sehr viele Patienten weltweit. Daher ist es schwierig, darüber irgendwelche weiteren Informationen zu erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Zaulig, bitte.

Frau Zaulig: Bei meiner zweiten Frage geht es um die historische Kohorte. Da liegen lediglich für den ersten Datenschnitt NH-1 mit 74 Patienten Angaben zu den Patientencharakteristika vor. Für die Datenschnitte NH-2 und NH-3 mit 69 Patienten fehlen diese Daten. Sie stellen in Ihrer Stellungnahme den Patientenfluss dar. Es wurden vier neue Patienten eingeschlossen. Neun Patienten wurden aufgrund des Entzugs der Einverständniserklärung ausgeschlossen. Können Sie darlegen, inwiefern sich neue Angaben zu den Patientencharakteristika ergeben, und können Sie die Daten zu den Patientencharakteristika gegebenenfalls nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das?

Herr Füllbier (BioMarin): Frau Kiehlmeier, bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kiehlmeier, bitte.

Frau Dr. Kiehlmeier (BioMarin): Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme bereits Daten bezüglich dieser Patientencharakteristika nachgeliefert. Dort konnte man schön sehen, dass sich alle Populationen ähnlich sind. Es gibt dort keine nennenswerten Unterschiede zwischen den verschiedenen Populationen und der historischen Kontrolle, auch nicht zum Beispiel zwischen der gesamten NH-3-Population und den gematchten Populationen, die daraus entstanden sind. Wir sehen hier wirklich sehr schön, dass das alles repräsentativ ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kiehlmeier. – Zurück an Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Meint der pU damit in der Stellungnahme Seite 24/25?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kiehlmeier.

Frau Dr. Kiehlmeier (BioMarin): Moment, ich muss kurz nachschauen, was auf Seite 24/25 war. Dann kann ich Ihnen das direkt sagen. – Es sieht so aus, als sei es das. Wir haben mit der Stellungnahme im Anhang ausführliche Tabellen geliefert. Aber das wäre das, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Mit „Tabellen“ meinen Sie nicht die Fließschemen auf der letzten Seite der Stellungnahme?

Frau Dr. Kiehlmeier (BioMarin): Die Tabellen wurden als PDF bei den Quellen der Stellungnahme mitgeliefert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Ich habe abschließend eine Frage an die Kliniker. Vorhin wurde schon über die Krampfanfälle, über die Epilepsie berichtet. Konnten die Kliniker verzeichnen, dass es nach Infusion von Cerliponase alfa zu einem spürbaren klinischen Rückgang von Krampfanfällen kam, ob man das sofort spürbar gemerkt hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Das ist tatsächlich der Fall. Wir können zwar das Auftreten der Krampfanfälle nicht komplett verhindern, wir sehen aber, dass sie deutlich seltener geworden sind, dass sich das Krampfgeschehen von dem, wie es ursprünglich bei den unbehandelten Kindern war, sicher therapierefraktär tatsächlich in therapierbar bis zu einem gewissen Grad gewandelt hat. Wir konnten bei einer übergroßen Mehrzahl der Kinder die Multipharmakotherapie, die wir vorher für die Behandlung der Krampfanfälle nötig hatten, deutlich reduzieren. Das bedeutet sowohl eine Reduzierung in der Anzahl der verschiedenen Substanzen, die die Kinder parallel bekommen haben, als auch Reduktion der Dosierungen, die teilweise bis in die Maximaldosierung hineingingen. Wir haben das tatsächlich im klinischen Alltag als ein für die Kinder sehr wichtiges Ereignis gesehen, weil für die Familien und für die Betroffenen die ständige Sorge vor Krampfanfällen eine große Belastung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schulz. – Eine Ergänzung, Frau Dr. Nickel, oder d'accord?

Frau Dr. Nickel (UKE): Ich stimme zu. Es ist so, dass unbehandelte Kinder – wahnsinnig jämmerlich – einen langjährigen Krankheitsverlauf mit der nicht einstellbaren Epilepsie hatten, was ein unglaublich leidvoller Weg für die Patienten selber, die Familien ist, aber auch für uns Ärzte sehr frustrierend ist, mit zum Teil fünf, sechs, sieben Antikonvulsiva bis zur Dauersedierung, gerade in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Das sehen wir unter Therapie nicht. Wir kommen mit deutlich weniger Medikamenten, wie Frau Schulz schon sagte, auch mit deutlich weniger Dosis aus. Die Patienten sind zum Teil gut kontrolliert. Das ist gerade für die Familien ein unglaublicher Gewinn an Lebensqualität, auch für die Patienten, aber gerade für die Gesamtfamilie. Die Eltern können durchschlafen. Die Eltern sind nicht

viermal pro Nacht wach, um zu schauen: Hat das Kind einen Anfall, liegt es im Bett und atmet? Das sind wirklich dramatische Verbesserungen, die wir klinisch sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Nickel. – Frau Zaulig, weitere Fragen?

(Frau Zaulig: Vielen Dank! Ich reihe mich wieder ein!)

Frau Schier.

Frau Dr. Schier: Ich habe eine Frage hinsichtlich der Begleitmedikation, der antiepileptischen Therapie. Die Begleitmedikation wurde einer historischen Kohorte naturgemäß auch gegeben. Wie ist Ihre Einschätzung dazu, wie relevant schätzen Sie die Gabe von Antiepileptika im Hinblick auf die Beurteilung des ML-Scores ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nickel hat sich als Erste gemeldet.

Frau Dr. Nickel (UKE): Der Motor-Language-Score ist ein sehr grobes Kriterium, bewusst so gewählt. Die Beeinflussbarkeit durch verschiedene Antikonvulsiva würde ich als sehr gering erachten. Es sind sehr grobe Kriterien, nach denen die Kinder laufen können oder nicht mehr laufen können, assistiert oder nicht assistiert. Da hat die Epilepsieeinstellung eher einen untergeordneten Wert. – Frau Schulz will vielleicht noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Dem kann ich nur zustimmen. Grundsätzlich muss man sagen, dass wir sowohl in der Natural-History-Studie, in der die unbehandelten Kinder waren, als auch jetzt in der Real-World-Studie für die Brineura-Kinder tatsächlich die gleichen Substanzen zur Epilepsieeinstellung genutzt haben. Wie Frau Dr. Nickel schon sagte, der Score ist so „grob“, dass das nach unserer Erfahrung keine Auswirkung hat. Wir passen auf, dass wir nicht ein Kind in den Natural-History-Daten gescort haben, das frisch einen Krampfanfall hatte. Dann sind die durchaus müder und schwerer beurteilbar. Wir haben schon feste Kriterien, dass wir das immer zu Zeitpunkten machen, in denen nicht eine postiktale Müdigkeit oder so da ist. Insofern sehe ich da keine Beeinflussung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schulz. – Frau Schier.

(Frau Dr. Schier: Danke, dann wäre ich fertig!)

Danke schön. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage an Frau Schulz und Frau Nickel zu den anderen Effekten neben der Epilepsie. Wie ist das mit den anderen Effekten in dem DEM-CHILD-Register? Können Sie dazu etwas sagen?

Die zweite Frage ist: Ist Ihrer Erfahrung nach der frühere Einsatz günstiger, können Sie dazu etwas sagen? Je früher, desto besser, nehme ich an. Vielleicht können Sie dazu ausführen, insbesondere auch zu den motorischen Meilensteinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nickel, Sie sind jetzt dran.

Frau Dr. Nickel (UKE): Zu der ersten Frage nach anderen Effekten. Die Eltern berichten sehr, dass die Kinder eine deutlich bessere Konzentrations- und Aufmerksamkeitsspanne haben. Das bekommen wir auch von den Schulen zurückgemeldet, die die Kinder besuchen. Das sind Daten, die wir im Rahmen unserer Datenbank schlechter quantifizieren können. Das ist auch das, was wir feststellen, wenn wir mit diesen Kindern arbeiten oder sie zu Verlaufsuntersuchungen sehen. Sie sind deutlich klarer, aufmerksamer, können sich länger auf Sachen fokussieren, wenn man gewisse Testungen durchführt wie die Denver-Funktionstestung und ähnliche Sachen. Das ist etwas, was wir nur sehr schwer abbilden können, zumindest quantifizieren können.

Es geht jetzt ein bisschen in den Rahmen der Epilepsie. Es ist so, dass viele Eltern berichten, dass sich das Schlafverhalten gebessert hat, dass die Kinder anders als früher nicht mehr eine so ausgeprägte Schlafstörung zeigen. Das ist sicher individuell verschieden. Das sind die ersten Dinge, die mir einfallen. Vielleicht kann Frau Schulz noch einige andere Sachen nennen.

Zu dem früheren Einsatz, also dem zweiten Teil der Frage, würde ich sagen: Wir sehen ganz klar, dass, je früher wir mit der Therapie beginnen, desto stabiler die Kinder sind. Das sieht man anhand der Daten aus der 203-Studie, aber auch aus präsymptomatischen Geschwisterkindern, die wir in den Real-World-Daten drin haben, die zu einem ganz frühen Zeitpunkt, zum Teil mit einem Jahr oder jünger, eingeschlossen worden sind, die sich altersentsprechend entwickeln, was vorher undenkbar gewesen wäre, die jetzt langsam das Alter haben, wo die Geschwisterkinder klar symptomatisch waren, aber weiterhin stabil sind. Somit ist das eine zentrale Frage, die in Richtung Neugeborenencreening weiterführt, zum Beispiel: Ab wann wollen oder können wir mit einer solchen Therapie starten? Der klinische Eindruck ist ganz klar: je früher, desto besser. – Dazu wird Frau Schulz sicher noch ein paar Anmerkungen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Nickel. – Frau Dr. Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Dem kann ich nur zustimmen. Vielleicht ein weiterer Aspekt, der mir gerade einfiel. Was wir bei den Kindern sehen, die die Therapie nach Symptombeginn bekommen haben, ist auch, dass wir einen ganz leidvollen Anteil dieser Krankheit – das ist ein schwerer Bewegungsstörungsphänotyp – bei den Kindern unter Brineura in diesem Sinne nicht sehen. Das sind nichtepileptische Myoklonien, die in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bei den unbehandelten Kindern unglaublich leidvoll sind, ich würde fast sagen, im Endstadium eines der leidvollsten Anteile dieser Krankheit, die wirklich komplett therapierefraktär sind. Das ist für die Eltern und auch für die Patienten wahnsinnig schwer zu ertragen, auch für uns. Frau Dr. Nickel und ich haben das jahrelang begleitet. Das sehen wir bei den Kindern unter Brineura nicht. Wir sprechen mit Eltern, die ältere Geschwisterkinder hatten oder haben, die nicht Brineura bekommen haben und an der Krankheit verstorben sind. Viele Eltern geben uns Rückmeldung. Sie sagen: Wenn es nur das wäre, wäre es das schon wert, dass wir diese schlimmen Symptome nicht mehr ertragen müssen. Allein die Tatsache, dass das nicht auftritt, ist ein wichtiger Punkt. Das ist leider ein Symptom, das wir in den Natural-History-Daten nicht quantifizieren konnten, weil das einfach schwierig war und im späten Krankheitsstadium auftrat. Das ist etwas, was wir im klinischen Alltag ganz klar sehen: dass das bei Kindern unter Therapie, die deutlich älter sind, nicht auftritt. Das ist eine große Erleichterung für alle.

Was die frühe Behandlung angeht, stimme ich Frau Dr. Nickel absolut zu: je früher, desto besser. Das ist ganz eindeutig unsere klinische Erfahrung. Bei den Kindern, die wir bei einem Therapiebeginn von unter 2 Jahren über mehrere Jahre verfolgen konnten – das sind Kinder aus der 203-Studie, aber auch Real-World-Daten –, sehen wir, dass diese Kinder eine komplett normale Kindergartenzeit hinter sich haben. Sie müssen im Kindergarten nicht besonders gefördert werden. Sie sind wie ihre Altersgenossen. Die entwickeln sich normal, teilweise sogar zweisprachig. Sie werden jetzt eingeschult. Wir müssen sie nicht auf besondere Schulen schicken. Es ist eine völlig neue Erfahrung für uns, mit Schulbehörden zu sprechen, die uns kontaktieren und sagen: Was ist bei dieser Diagnose? Wir sagen: Zum jetzigen Zeitpunkt ist dieses Kind so gut, dass wir es in die normale Beschulung schicken würden. Eltern schicken uns auch Videos, wo ein solches Kind Fahrradfahren lernt. Ich hätte mir vor Jahren nie träumen lassen, dass es ein Kind mit dieser Diagnose schafft, eine solche Tätigkeit zu lernen, die sehr viel mit Gleichgewicht und Koordination zu tun hat. Bei den Kindern, bei denen wir früh genug anfangen, sehen wir tatsächlich diese Meilensteine, die für die Familien sehr viel bedeuten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schulz. – Frau Teupen.

(Frau Teupen: Vielen Dank, ich habe keine weiteren Fragen!)

Danke schön. – Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Gab es durch die fortgesetzte Behandlung mit Cerliponase alfa schon Fälle bei Ihnen, wo die Kinder verlorene Fähigkeit zurückerlangt haben bzw. sich sogar auf der ML-Skala verbessert haben? Können Sie das in der klinischen Praxis beobachten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Man muss sagen, dass wir grundsätzlich bei dieser Krankheit davon ausgehen, dass, was im Gehirn an Abbau geschehen ist, unwiederbringlich ist. Es mag vielleicht im Einzelfall sein, dass sich ein Kind von der sprachlichen Fähigkeit her etwas verbessert hat. Das sind aber sehr wenige Fälle. Ich würde das dahin gehend mitinterpretieren, dass wir Verbesserungen in der Konzentrationsfähigkeit und in der Kognition gesehen haben, wie Frau Dr. Nickel schon sagte. Grundsätzlich muss man davon ausgehen, dass allein der Stopp des Verlustes von sprachlichen und motorischen Fähigkeiten ein Therapieerfolg ist. Wir haben nie die Eltern entsprechend aufgeklärt oder ihnen Mut gemacht, dass wir davon ausgehen, dass Dinge wiedererlangt werden. Davon kann man bei dieser Krankheit leider nicht regelhaft ausgehen. Deswegen hat die frühe Therapie eine große Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Nickel, ebenso?

Frau Dr. Nickel (UKE): Ebenso. Verlorene Neuronen, Nervenzellen – wir reden von einer neurodegenerativen Krankheit – sind verloren. Es gibt eine hohe Aufmerksamkeitsspanne. Wir haben jetzt zunehmend Kinder, die älter werden und Dinge kognitiv dazulernen, die sie früher nicht gemacht haben. Das spiegelt sich aktuell nicht in dem Motor-Language-Score als Quantifizierung wider. Das kann man nicht quantifizieren, aber das kann man sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar, das ist auch nachvollziehbar. – Herr Marx, bitte.

(Herr Dr. Marx: Vielen Dank!)

Danke schön. – Frau Zaulig, bitte.

Frau Zaulig: Meine Frage richtet sich ebenfalls an die Kliniker. Prognostisch gesehen: Welches Alter könnten die Kinder unter Cerliponase alfa erreichen? Wie schätzen Sie das ein, falls es einschätzbar ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer traut sich? Ich halte es für riskant. – Bitte schön, Frau Schulz.

Frau Dr. Schulz (UKE): Ich stimme Ihnen zu, ich halte das für schwer einschätzbar. Das ist sicherlich vom individuellen Fall abhängig. Es gibt unterschiedliche Vorstellungen, die Eltern bezüglich dem haben, was an zusätzlichen Interventionen, an Hilfe bei Ernährungsstörungen, bei Schluckstörungen usw. geschehen soll. Man muss daran denken, dass das stark davon abhängig ist, in welchem Krankheitsstadium die Therapie begonnen worden ist. Ich wäre optimistisch bei den Kindern, bei denen wir früh mit der Therapie beginnen, vielleicht im Alter von unter 2 Jahren, die bisher und auch nach einigen Jahren Therapie komplett asymptomatisch sind. Wenn ein Kind schon in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist, wird das irgendwann sicherlich eine Begrenzung haben. Nichtsdestotrotz haben wir momentan die Situation, dass wir noch kein Kind unter der Therapie verloren haben, noch kein Kind verstorben ist. Das ist für uns tatsächlich eine neue Erfahrung. Wir haben früher viele Kinder im Sterbeprozess begleiten müssen. Frau Dr. Nickel und ich sind Palliativmedizinerinnen. Wir sind das aus gutem Grund; das war früher unser täglich Brot. Das müssen wir jetzt nicht mehr. Das ist für uns natürlich sehr schön. Ich denke, das spricht für sich, auch die Tatsache, wie Frau Nickel schon sagte, dass wir jetzt über Transition nachdenken müssen, dass wir Kinder haben, die 17 Jahre alt sind, und wir uns Gedanken machen müssen:

Werden die nächstes Jahr in der Kinderklinik weiterbehandelt oder in der Erwachsenenabteilung? Das ist für uns tatsächlich eine neue Sache. Eine Vorhersage zu treffen, welche Situation wir in einigen Jahren haben, traue ich mir nicht zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was wir jetzt haben, ist etwas, wovon ich mir vor drei oder vier Jahren keine Vorstellung machen konnte. Sie können Fahrradfahren, wenn sie früh genug, wenn sie noch nicht 2 Jahre alt sind, in Therapie kommen. Dann sprechen wir demnächst über irgendeinen, der sich anschickt, nachdem er das Fahrradfahren gelernt hat und eine Sozialisation in der Schule erfahren hat, mit 18 über weitere Schritte nachzudenken. Denn die jetzt 17-Jährigen sind relativ spät in die Therapie gekommen, wenn ich das richtig gesehen habe. Oder haben auch die mit unter 2 Jahren begonnen?

Frau Dr. Schulz (UKE): Nein, natürlich nicht. Das sind die, die deutlich symptomatisch in die Therapie gekommen sind und nichtsdestotrotz jetzt ein solches Alter erreicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist der Punkt. Wie gesagt, bei der letzten Anhörung war ich weit davon entfernt, mir das vorstellen zu können. – Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Ich habe eine zweite Frage, weil Sie den Endpunkt Denver-2 vorhin angesprochen haben. Der wurde in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt. Ich frage die Kliniker, für wie relevant sie diesen Endpunkt halten und für wie valide sie ihn einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Keiner bewegt sich.

(Frau Dr. Nickel: Kann die Frage wiederholt werden? Ich hatte eben ein WLAN-Problem!)

– Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Der Endpunkt Denver-2 wurde in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Für wie relevant schätzen die Kliniker diesen Endpunkt ein, und für wie valide halten sie ihn?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nickel, Sie haben als Erste gefragt. Wer fragt, der muss auch antworten. Hier gilt das Prinzip: Wenn keiner will, muss der antworten, der sich zuerst bewegt. Es ist wie früher in der Schule: ganz stur sitzen bleiben. Frau Nickel, Sie beginnen, und Frau Schulz kann währenddessen noch überlegen.

Frau Dr. Nickel (UKE): Es ist im Rahmen der klinischen Studien angefangen worden, den Denver-Test initial zu benutzen. Den haben wir in den Altdaten der natürlichen Krankheitsverläufe nicht erhoben. Somit haben wir jetzt einen begrenzten Zeitraum, den wir mit Kindern überblicken können, die entweder in den klinischen Studien waren oder seit 2017 in der Therapie sind. Der Denver-2 ist ein Test, der im Prinzip bis zum 6. Lebensjahr eine Aussagekraft hat, vom Kleinkind bis zur Schulfähigkeit. Er ist eingeschränkt aussagefähig, wenn ich ein entwicklungsverzögertes Kind habe, das 10 Jahre alt ist. Man muss überlegen, wie aussagekräftig ein solcher Endpunkt ist oder wofür ich diesen Endpunkt nehmen möchte. Er hat sicherlich seine Berechtigung in der Beurteilung in ein paar Jahren: Was ist mit Kindern, die in diese Therapie präsymptomatisch gestartet sind, mit den Kindern, die wir mit einem Jahr in der vollen Entwicklung in der Kleinkindzeit verfolgen, wo wir sehen können: Erreichen sie altersentsprechend ihre Ziele sowohl im feinmotorischen als auch sozial-kognitiven Bereich, was da abgefragt wird? Da wird es sicher eine gute und interessante Aussagekraft über diese Kinder geben, die präsymptomatisch angefangen haben. Für die Kinder, die später im Krankheitsverlauf und im fortgeschritteneren Stadium sind, hat dieser Test sicherlich eine eingeschränkte Aussagekraft im Verlauf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Frau Schulz. Vielleicht gibt es auch nichts hinzuzufügen.

Frau Dr. Schulz (UKE): Noch eine kurze Bemerkung. Normalerweise erfolgt die Auswertung des Denver-Tests im Vergleich zu den altersgleichen, sonst gesunden Kindern. Wir sind im klinischen Alltag dazu übergegangen, dass wir die Denver-Test-Ergebnisse bei den Kindern individuell sehen. Das heißt, was wir sehen möchten, ist tatsächlich, weil wir von einer

neurodegenerativen Krankheit ausgehen, eine Stabilisierung, dass sie die Fähigkeiten, die sie beim letzten Untersuchungszeitpunkt hatten, weiterhin haben. Sonst würden wir eine sich weiter öffnende Schere gegenüber den gesunden Kindern sehen. Die Kinder machen nicht die Fortschritte, wie das gesunde Kinder im gleichen Alter machen. So ist das bei den Kindern, die wir symptomatisch in Therapie nehmen. Bei denen, die präsymptomatisch hereinkommen, wie Frau Dr. Nickel schon sagte, hat der Denver eine andere Aussagekraft. Da möchten wir sie Kopf an Kopf mit den Gesunden sehen und schauen, ob sie sich komplett altersgerecht entwickeln. Die Blickweise ist unterschiedlich, je nachdem, welche Patientenkohorte man anschaut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schulz. – Frau Zaulig, weitere Fragen?

(Frau Zaulig: Nein, danke!)

Danke schön. – Ich habe keine weitere Wortmeldung. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, sofern er das möchte, die letzte gute Stunde aus seiner Sicht zusammenzufassen. Herr Füllbier, bitte.

Herr Füllbier (BioMarin): Vielen Dank, Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Namen von BioMarin möchte ich mich für die heutige Anhörung herzlich bedanken. Ich denke, wir sind uns heute der Dramatik und der Schwere der Erkrankung bewusst geworden. Vor Markteinführung von Cerliponase alfa galt CLN2 als nicht behandelbar und hatte regelmäßig einen tödlichen Verlauf. Wir haben heute gehört, dass es unter der Therapie für die Patienten inzwischen sehr viele Lichtblicke gibt. Mit Brineura liegt eine krankheitsmodifizierende Therapie vor, die sowohl die Mortalität als auch die Morbidität ursächlich behandelt und als einzige Standardtherapie in diesem Indikationsgebiet eingesetzt werden kann. Bei symptomatischen Patienten haben wir in unserer Langzeitstudie über sechs Jahre hinweg eine Stabilisierung der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten sowie der Lebensqualität nachgewiesen. So wie Frau Schulz und Frau Nickel berichtet haben, ist bei Patienten, die präsymptomatisch die Behandlung beginnen, sogar eine altersgerechte Entwicklung bis hin zum Besuch von Kindergarten und Schule möglich. An dieser Stelle noch einmal: Das hätten wir uns 2017 alle nicht ausdenken können. Der Patient hat eine signifikante Verbesserung der Mortalität. An dieser Stelle noch einmal der Hinweis, dass kein einziger der behandelten Patienten in den Studien verstorben ist.

Zusammengefasst erzielt die Behandlung mit Brineura außergewöhnliche therapeutische Effekte, die nicht durch mögliche Verzerrung relativiert werden können. Cerliponase alfa ermöglicht den Kindern ein längeres Leben mit weniger Beschwerden. Daher sind wir der Auffassung, dass der medizinische Zusatznutzen von Cerliponase alfa von erheblichem Ausmaß ist. – Vielen Dank für die heutige Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Füllbier! Herzlichen Dank an die beiden klinischen Expertinnen! Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben! Wir werden das, was heute aktuell besprochen worden ist, selbstverständlich wägen und in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denen, die nun Feierabend haben, einen schönen Abend.

Schluss der Anhörung: 16:46 Uhr