

Cerliponase alfa (Neubewertung nach Fristablauf (Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2))

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

gültig bis: unbefristet

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 Ø: 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)	-
^{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: Konfidenz-intervall; 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): 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)
a) ITT-Population		

- b) 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.
- c) Woche 281 ab 300mg-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 (%) <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</i> <i>[182; n. e.]</i>	21 ^{c)}	21 (100) <i>39 Wochen</i> <i>[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</i> <i>[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</i> <i>[20; n. b.]</i>	21 ^{p)}	13 (62) <i>11 Monate</i> <i>[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)	-

^{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 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 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 darstellen. 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. 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.					

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)

Endpunkt	Cerliponase alfa	
	N ^{a)}	Mittelwert (SD)
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)
Gesamtscore	23	60,7 (12,8)
PedsQL ^{b)} (Parent Report for Toddlers) ^{c)} , Veränderung von Baseline zu Woche 243 ^{e)}		
<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)
a) ITT-Population b) Für Studie 190-203 wurden für den Interimsstudienbericht keine Ergebnisse eingereicht. c) 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. d) Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion Cerliponase alfa, unabhängig der Dosierung („Studien-Baseline“). e) Woche 243 entspricht Woche 193 ab Studienbeginn 190-202. Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung		

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)		

Endpunkt	Cerliponase alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
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)}
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		

Endpunkt	Cerliponase alfa	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
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)
a) 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. b) Sicherheitspopulation. c) 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. d) Darstellung bezieht sich auf die Analysepopulation (Sicherheit) des DEM-CHILD-RX-Datensatz. e) 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. f) 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. g) 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. 40–58 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.