

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cerliponase alfa (Brineura®)

BioMarin International Ltd.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.06.2017

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 8 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 9 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 10 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 15 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 18 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 21 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 6 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 8 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 8 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 9 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 12 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 16 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 17 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 18 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) | 19 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 19 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) | 20 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 20 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CLN2 | Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HR | Hazard ratio |
| HML | Hamburg Motor/Language (Kombinierte Skala Motorisch/Sprache, entwickelt in Hamburg) |
| ML | Motor/Language (Kombinierte Skala Motorisch/Sprache) |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging (Magnetresonanztomographie) |
| RR | Relatives Risiko |
| TPP1 | Tripeptidylpeptidase 1 |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | BioMarin Deutschland GmbH |
| Anschrift: | Westerbachstraße 28 61476 Kronberg/Ts. |

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

| | |
|------------------|---|
| Name: | Christian Look |
| Position: | Geschäftsführer BioMarin Deutschland GmbH |
| Adresse: | Westerbachstraße 28 61476 Kronberg/Ts. |
| Telefon: | +49 (0)6173 98 90 100 |
| Fax: | +49 (0)6173 98 90 107 |
| E-Mail: | infogmbh@bmrn.com |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | BioMarin International Ltd. |
| Anschrift: | BioMarin International Limited Shanbally, Ringaskiddy County Cork Irland |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|------------------|
| Wirkstoff: | Cerliponase alfa |
| Handelsname: | Brineura® |
| ATC-Code: | A16AB |

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Cerliponase alfa ist die erste Enzymersatztherapie zur Behandlung von Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipufuszinose (NCL) Typ 2 (CLN2), auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet. Cerliponase alfa wird mittels intrazerebroventrikulärer Infusion appliziert. Cerliponase alfa ist eine nicht modifizierte rekombinante Form der humanen Serin-TPP1 (rhTPP1), die als inaktives 563 Aminosäure-Pro-Enzym (Zymogen) in chinesischen Hamster-Ovarien (CHO) - Zellen exprimiert wird.

Cerliponase alfa wird von den Zielzellen im zentralen Nervensystem (ZNS) aufgenommen und über den Kationen unabhängigen Mannose-6-Phosphatrezeptor (CI-MPR, auch bekannt als M6P / IGF2-Rezeptor) zu den Lysosomen transloziert. Die posttranslationale Glykosylierung des inaktiven 563 Aminosäure-Pro-Enzyms Cerliponase alfa mit N-verknüpften Oligosacchariden ist entscheidend für die lysosomale Aufnahme des Enzyms durch den Kationen-unabhängigen Mannose-6-Phosphatrezeptor (CI M6PR). Während der Sekretion in den Lysosomen wird dann ein 195 Aminosäurefragment aus dem 66 kDa-Zymogen abgespalten, um das aktive 46 kDa TPP1 freizusetzen. Dadurch ist die Aktivität von Cerliponase alfa auf das Lysosom beschränkt. Die aktivierte proteolytische Form von Cerliponase alfa spaltet Tripeptide aus dem N-Terminus aus einer breiten Palette von Proteinsubstraten.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|--------------------------------------|---|
| Brineura ist angezeigt zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet. | 30. Mai 2017 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| entfällt | - |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|------------------------|-----------------|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | - | entfällt |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Cerliponase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (orphan drug), für das keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden muss. In dem Anwendungsgebiet existiert zudem keine zugelassene Vergleichstherapie. Die frühe Nutzenbewertung wird auf Basis der für die Zulassung eingereichten Studien vorgenommen. Bei den Zulassungsstudien handelt es sich um zwei nicht kontrollierte einarmige Phase 1/2 Studien (190-201 und 190-202). Für die Nutzenbewertung wurde ein paarweiser Vergleich gegenüber einer historischen Kontrollpopulation (190-901 supplemental report) durchgeführt.

Das Studienprogramm wurde seitens der EMA aufgrund der überzeugenden Wirksamkeit und Sicherheit sowie aus ethischen Gründen für die Zulassung akzeptiert. Es handelt sich um eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Cerliponase alfa zur Behandlung der CLN 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet, erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Hierzu werden die Ergebnisse der klinischen Phase I/II Studie 190-201, und ergänzend die Ergebnisse der Folgestudie 190-202, herangezogen. Die Ergebnisse der klinischen Studien werden in einem nicht-adjustierten historischen Vergleich mit der größten derzeit vorliegenden Studie zum historischen Verlauf der Erkrankung (190-901) verglichen.

Mortalität

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen für den Endpunkt Mortalität noch keine auswertbaren Ergebnisse vor. Die Nachfolgestudie 190-202 wird jedoch in den kommenden Jahren entsprechende Ergebnisse liefern. Morbidität

Morbidität

Patienten mit CLN2 verlieren innerhalb weniger Jahre ihre psychomotorischen Fähigkeiten. Die Morbidität bzw. Krankheitsprogression während der linearen Progressionsphase lässt sich dabei am besten über den Verlust der sprachlichen und motorischen Fähigkeiten messen. Die Verschlechterung der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten bei CLN2 wird mittels der *motor and language / Hamburg motor and language* (ML/HML) Skala erfasst. Diese Skala bewertet die beiden Domänen motorische Funktion und sprachliche Funktion jeweils mit Werten von 3 (normale Funktion) bis 0 (vollständiger Funktionsverlust). Die Summe beider Domänen ergibt einen Wert auf der Gesamtskala zwischen 6 und 0. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung liegt der durchschnittliche Verlust auf der ML/HML Skala während der linearen Progressionsphase innerhalb eines Jahres bei 2 Punkten.

Der Endpunkt Verschlechterung auf der ML/HML Skala wird auf der Basis von Responderanalysen und von Time-to-Event-Analysen ausgewertet. Als Responsekriterium

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wird der im natürlichen Verlauf der CLN2 innerhalb eines Jahres ermittelte patientenrelevante Schwellenwert $<2/\geq 2$ Punkte Veränderung auf der ML/HML Skala eingesetzt.

In den Responderanalysen ist ein Therapieansprechen definiert als Verschlechterung des ML/HML Werts um <2 Punkte über einen Zeitraum von 48 Wochen. Demgegenüber ist *kein* Therapieansprechen (Krankheitsprogression) definiert als Verschlechterung um ≥ 2 Punkte im Zeitraum von 48 Wochen.

In den Time-to-Event-Analysen wird die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 2 Punkte (oder eine dauerhafte Verschlechterung auf den Wert von 0) auf der ML/HML Skala erfasst.

Das relative Risiko für ein Therapieansprechen lag bei $RR=2,00$ ([95% KI: 1,2420; 3,2207]; $p=0,0435$), und das relative Risiko für eine Krankheitsprogression lag bei $RR=0,167$ ([95% KI: 0,04212; 0,65942]; $p=0,01067$), inverses relative Risiko $iRR=6,0$, jeweils zugunsten der Behandlung mit Cerliponase alfa.

In der Time-to-Event-Analyse zeigten die unbehandelten Patienten (historische Verlaufstudie 190-901) ein 10-fach höheres Risiko einer Krankheitsprogression (entsprechend der oben angegebenen Kriterien) als die mit Cerliponase alfa behandelten Patienten (Studie 190-201/202). Die Hazard Ratio wurde in der Primäranalyse ermittelt als $HR=0,10$ ([95% KI 0,03; 0,38], $p=0,0005$). Diese Effektgröße entspricht einem dramatischen Effekt, der so groß ist, dass er nicht mehr durch den Einfluss von Störgrößen im historischen Vergleich erklärt werden kann. Unter Behandlung mit Cerliponase alfa kann eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, wodurch bei frühzeitiger Behandlung die motorischen und kognitiven Funktionen weitestgehend erhalten werden können. Die nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens ist entsprechend § 5 (7) AM NutzenV als **erheblich** einzustufen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da für Patienten der historischen Kontrollgruppe (Studie 190-901) keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen, werden im Dossier longitudinale Daten zur Lebensqualität aus der klinischen Studie 190-201 berichtet.

Die eingesetzten Instrumente waren die beiden PedsQL™-Fragebögen „Parent Report for Toddlers“ und „Family Impact Module“. Zudem wurde ein CLN2-spezifischer Fragebogen (CLN2QoL) eingesetzt, der vom Unternehmer unter Einbezug von Eltern von an CLN2-erkrankten Kindern entwickelt wurde. Für die drei Instrumente wird die Lebensqualität auf einer Skala von 0 (schlechtester Wert) bis 100 (bester Wert) erfasst.

Der Mittelwert (SD) des Gesamtscores des PedsQL™-Moduls „Parent Report for Toddlers“ nahm zwischen Baseline und Woche 49 der stabilen Dosisphase um 2,6 (12,16) Punkte zu. Ebenso stieg der Mittelwert (SD) des Moduls „Family Impact“ zwischen Baseline und Woche 49 der stabilen Dosisphase um 3,7 (19,04) Punkte an. Zwischen Baseline und Woche 49 der stabilen Dosisphase nahm der CLN2-spezifische QoL-Score um 8,1 (14,33) Punkte zu.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da für die historische Kontrolle keine Erhebungen zur Lebensqualität vorlagen, konnte ein direkter Vergleich nicht durchgeführt werden. Allerdings ist zu betonen, dass aufgrund der Schwere der Erkrankung während der Krankheitsprogression mit einer Verschlechterung der Lebensqualität bei unbehandelten Patienten zu rechnen ist, die numerische Verbesserung in den drei eingesetzten Instrumenten unter Behandlung mit Cerliponase alfa unterstützt den erheblichen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität.

Sicherheit und Verträglichkeit

Aus historischen Daten liegen keine Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit einer vergleichbaren kausalen Intervention vor, da keine existiert. Ein quantitativer Vergleich mit der Sicherheit von Cerliponase alfa ist daher nicht möglich. Trotzdem kann eine qualitative Betrachtung der Sicherheit von Cerliponase alfa zu einer sinnvollen Nutzen/Schaden-Abwägung führen:

Unerwünschte Ereignisse, die unter Cerliponase alfa-Behandlung auftraten, sind weitgehend auf Überempfindlichkeitsreaktionen und begleitende Symptome beschränkt, die bei einer Enzyersatztherapie zu erwarten sind. Sicherheitsbedingte Studienabbrüche oder Todesfälle traten nicht auf. Da die schweren oder schwerwiegenden UEs gut kontrollierbar waren und ohne Folgeerscheinungen abklagen, stellen diese UEs in Anbetracht der extremen Schwere der Erkrankung keine inakzeptable Toxizität dar. Die Tatsache, dass keiner der Patienten die Behandlung aufgrund eines UEs abgebrochen hat, obwohl alle Patienten mindestens ein UE entwickelt haben, zeigt, dass das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für die Patienten und/oder deren Eltern/Betreuer insgesamt sehr akzeptabel ist.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|---|--|--|
| Kodierung^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 | Ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar).

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2

Für die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Cerliponase alfa wurde ein historischer Vergleich der Ergebnisse aus der Zulassungsstudie 190-201 mit den Ergebnissen aus der historischen Verlaufsstudie 190-901 durchgeführt. Die Vergleiche der Follow-up Studie 190-202 mit der historischen Verlaufsstudie sind in diesem Zusammenhang als unterstützend zu bewerten, sie demonstrieren jedoch eindrücklich den lange andauernden und stabilen therapeutischen Effekt von Cerliponase alfa in Patienten mit CLN2. Der medizinische Zusatznutzen gilt bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) bereits durch die Zulassung als belegt. In diesem Dossier soll der Zusatznutzen von Cerliponase alfa quantifiziert werden.

Die Erkrankungssituation von Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 ist schwerwiegend. Die Krankheitsprogression setzt im frühen Kindesalter ein, und ist begleitet von Epilepsien/Krampfanfällen, Verlust der sprachlichen und motorischen Fähigkeiten, Myoclonus und Erblindung. Die Progression verläuft deterministisch und irreversibel, und führt im Alter von 8-12 Jahren zum Tod.

Die Qualität der klinischen Studie und der historischen Verlaufsstudie, sowie die Durchführung der Vergleiche zur Quantifizierung des Zusatznutzens sind methodisch einwandfrei und als sehr gut einzuschätzen.

Die klinische Studie 190-201 war prospektiv geplant, und es wurde das ITT Prinzip umgesetzt. Bis zum aktuellsten Zeitpunkt der Follow-up-Studie 190-202 ging kein Patient der Nachverfolgung verloren. Das eingesetzte klinische Messinstrument für den primären Endpunkt ist im Anwendungsgebiet etabliert, und zur Quantifizierung des therapeutischen Effekts wurde ein patientenrelevantes, prospektiv definiertes Responsekriterium eingesetzt.

Die natürliche Verlaufsstudie 190-901 ist die derzeit größte und umfangreichste, noch fortlaufende Studie zum natürlichen Verlauf bei unbehandelten CLN2-Patienten. Vergleiche mit unabhängig durchgeführten Verlaufsstudien konnten zeigen, dass die lineare Phase der Krankheitsprogression einen verlässlich prognostizierbaren Verlauf nimmt.

Die Patienten aus beiden Studien stellen vergleichbare Patientenpopulationen dar, und die Quantifizierung der Therapieeffekte ist somit robust. Für die primäre Analyse wurde eine Patientenpopulation aus der Studie 190-901 gewählt, die auf einer Paarbildung mit den Patienten aus der klinischen Studie 190-201 basiert, hierbei wurden die wichtigsten bekannten prognostischen Faktoren berücksichtigt. Mehrere Sensitivitätsanalysen belegen, dass durch die Paarbildung keine Verzerrung der klinischen Ergebnisse resultierte, und alle Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind mit der primären Analyse konsistent.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Verlust bereits erworbener Fähigkeiten ist bei unbehandelten Patienten mit CLN2 irreversibel, und die Erkrankung verschlechtert sich bei diesen Patienten innerhalb eines Jahres auf der ML/HML-Skala um etwa zwei Punkte. Die Belastung durch die Erkrankung ist sowohl für die Patienten als auch für Familien, die sich um Kinder mit CLN2 kümmern, enorm. Die Behandlung mit Cerliponase alfa zeigt einen langanhaltenden Therapieeffekt: Während die Erkrankung bei den Patienten der historischen Kontrollgruppe stetig und nahezu gleichförmig voranschreitet, bleibt die Erkrankung unter Behandlung mit Cerliponase alfa über die gesamte Dauer der Nachverfolgung (mindestens 96 Wochen) stabil. Hervorzuheben ist, dass die a priori definierten Sekundäranalysen der 9-Punkt- (einschließlich Sehvermögen) und 12 Punkt-Skala (zusätzlich Krampfanfälle) eine weitreichende Stabilisierung der Erkrankung auf allen untersuchten Ebenen zeigen, d. h. die positiven Effekte von Cerliponase alfa sind nicht nur auf motorische und sprachliche Fähigkeiten beschränkt. Die Ergebnisse der *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)-Analysen unterstützen die klinischen Ergebnisse zur Stabilisierung der Erkrankung auf der anatomischen Ebene.

Der durch Cerliponase alfa erreichte dramatische Effekt auf die Krankheitsprogression qualifiziert als erheblicher Zusatznutzen. Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen zeigen zusätzlich zur primären Analyse, dass eine Intervention mit Cerliponase alfa nicht auf einzelne klinisch relevante Funktionen oder anatomische Regionen beschränkt ist, sondern den Verlauf der Erkrankung über einen Zeitraum stabilisiert, in dem ein normaler Krankheitsverlauf zum vollständigen Verlust klinisch relevanter Funktionen führt. Auch die Erhebungen der Lebensqualität in der klinischen Studie 190-201 sind konsistent mit einer dauerhaften Stabilisierung der Erkrankung, und therapiebedingte unerwünschte Ereignisse sind durch den behandelnden Arzt gut beherrschbar und haben keinen Einfluss auf die Therapiecompliance.

In der Zusammenschau kann festgehalten werden, dass die Therapie von Patienten mit CLN 2 mit Cerliponase alfa zu einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Krankheitssymptomen führt, die sich ansonsten bei unbehandelten Patienten im Laufe der Krankheitsprogression manifestieren. Diese nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ist entsprechend § 5 (7) AM NutzenV als **erheblich** einzustufen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Cerliponase alfa (Brineura®) ist angezeigt zur Behandlung der CLN2. Die EMA empfiehlt, die Behandlung mit Cerliponase alfa so früh wie möglich zu beginnen, um irreversible neurodegenerative Schädigungen zu vermeiden. Aus diesem Grund wird in der Fachinformation eine Dosisempfehlung gegeben, um Patienten bereits ab Geburt therapieren zu können. In der Realität wird die Therapie erst nach Diagnosestellung, d.h. nach dem Auftreten erster klinischer Symptome, im Alter zwischen 2 – 4 Jahren möglich sein. In den klinischen Studien wurde die Behandlung mit Cerliponase alfa bei Kindern von 2 bis 8 Jahren begonnen. Für Kinder über 8 Jahre liegen eingeschränkte Daten vor. Die Behandlung sollte bei diesen Kindern auf der Grundlage des vom Arzt ermittelten Nutzens und der Risiken für den individuellen Patienten erfolgen.

Insgesamt besteht die Zielpopulation für die Behandlung mit Cerliponase alfa in allen Patienten mit CLN2 entsprechend der Zulassung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für die CLN2-Erkrankung existiert keine krankheitsmodifizierende oder kurative Behandlungsoption. Kinder mit TPP1-Mangel können nur in Bezug auf die schwerwiegenden Begleitsymptome, wie Krampfanfälle, Epilepsie und Schmerzen behandelt werden. Die betroffenen Kinder sind häufig refraktär gegenüber den symptomatischen Therapien. Zum Erhalt der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten kommen unterstützende Heil- und Hilfsmittel in Betracht, die aber die Krankheitsprogression nicht aufhalten können. Aufgrund der Schluckbeschwerden muss auf den Ernährungsstatus der Patienten geachtet werden, bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

progredienter Erkrankung müssen die Kinder künstlich ernährt werden. Da die Erkrankung innerhalb von 2 – 3 Jahren ab Diagnosestellung bis zum vollständigen psychomotorischen Funktionsverlust sehr schnell fortschreitet, ist die Therapie der CLN2-Erkrankung vorwiegend palliativ ausgerichtet. Die Kinder versterben früh im Alter von ca. 8-12 Jahren.

Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf in dieser äußerst seltenen genetischen Erkrankung für alle betroffenen Patienten. Die Enzymersatztherapie mit Cerliponase alfa über intrazerebroventrikuläre Infusion in den inneren Liquorraum wirkt dem vorliegenden TPP1-Mangel entgegen, stabilisiert die Erkrankung und erhält essenzielle neurologische Funktionen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|-----------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | CLN2* | 26 (19 – 37) |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|-----------------|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | CLN2* | Patienten mit CLN2 | erheblich | 26 (19 – 37) |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet</p> | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|-----------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | CLN2* | 754.255,76 € (748.452,76 € in den Folgejahren) | 19.610.649,76 € (14.330.859,44 € – 27.907.463,12 €) (19.459.771,76 € (14.220.602,44 € – 27.692.752,12 €) in den Folgejahren) |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|--|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 19.610.649,76 € (14.330.859,44 € – 27.907.463,12 €) |
| (19.459.771,76 € (14.220.602,44 € – 27.692.752,12 €) in den Folgejahren) |

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|-----------------|---------------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | CLN2* | Patienten mit CLN2 | 754.255,76 € (748.452,76 € in den Folgejahren) | 19.610.649,76 € (14.330.859,44 € – 27.907.463,12 €) (19.459.771,76 € (14.220.602,44 € – 27.692.752,12 €) in den Folgejahren) |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet | | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|
| 19.610.649,76 € (14.330.859,44 € – 27.907.463,12 €) |
| (19.459.771,76 € (14.220.602,44 € – 27.692.752,12 €) in den Folgejahren) |

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|-----------------|--|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Brineura darf ausschließlich in einem klinischen Umfeld von Ärzten, die über Erfahrung in der intrazerebroventrikulären Anwendung von Arzneimitteln verfügen, verabreicht werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Cerliponase alfa und wird jede zweite Woche einmal durch intrazerebroventrikuläre Infusion verabreicht.

Bei Patienten unter 2 Jahren wird eine geringere Dosierung empfohlen. 30 bis 60 Minuten vor dem Beginn der Infusion wird eine Prämedikation der Patienten mit Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika empfohlen.

Bei einer fortgesetzten Langzeit-Therapie sollten regelmäßig klinische Beurteilungen vorgenommen werden, um festzustellen, ob der Nutzen die potenziellen Risiken für den jeweiligen Patienten überwiegt.

Brineura wird per Infusion mittels eines chirurgisch implantierten Reservoirs und Katheters (intrazerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung) in die Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) appliziert. Die intrazerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung muss vor der ersten Infusion implantiert werden. Die implantierte intrazerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung muss geeignet sein, den Zugang zu den Hirnventrikeln zur therapeutischen Verabreichung zu gewährleisten.

Nach der Brineura-Infusion muss eine berechnete Menge Spüllösung verwendet werden, um die Infusionskomponenten einschließlich der intrazerebroventrikulären Zugangsvorrichtung durchzuspülen, um Brineura vollständig zu verabreichen sowie die Durchgängigkeit der intrazerebroventrikulären Zugangsvorrichtung zu gewährleisten. Die Durchstechflaschen mit Brineura und Spüllösung müssen vor der Verabreichung aufgetaut werden. Die Infusionsrate für Brineura und die Spüllösung beträgt 2,5 ml/Stunde. Die gesamte Infusionsdauer von Brineura und der erforderlichen Menge der Spüllösung liegt bei etwa 2 bis 4,5 Stunden, je nachdem, welche Dosis und welches Volumen verabreicht wird.

Um das Infektionsrisiko zu senken, muss Brineura unter Anwendung einer aseptischen Technik verabreicht werden. In klinischen Studien wurden Fälle von Infektionen beobachtet, die durch die intrazerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung verursacht wurden. In diesen Fällen wurden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Antibiotika verabreicht, die intrazerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung wurde ersetzt und die Behandlung mit Brineura fortgesetzt.

Vor jeder Infusion muss medizinisches Fachpersonal eine Sichtprüfung der Kopfhaut vornehmen, um sicherzustellen, dass die Haut intakt ist und die intrazerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung nicht beschädigt ist. Vor dem Beginn der Brineura-Infusion muss eine Sichtprüfung der Infusionsstelle und eine Prüfung der Durchgängigkeit vorgenommen werden, um eventuelle Undichtigkeiten und/oder Defekte an der intrazerebroventrikulären Zugangsvorrichtung festzustellen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Um die Unversehrtheit der Vorrichtung zu bestätigen, ist eventuell die Konsultation eines Neurochirurgen erforderlich. Im Falle eines Defekts an der Vorrichtung muss die Brineura-Behandlung unterbrochen werden, und gegebenenfalls ist vor der nächsten Infusion die Implantation einer neuen Applikationsvorrichtung erforderlich.

Bei Patienten, die anfällig für Komplikationen durch die intrazerebroventrikuläre Verabreichung von Arzneimitteln sind, darunter Patienten mit einem obstruktiven Hydrocephalus, ist Vorsicht geboten.

Die Vitalzeichen sollten vor dem Beginn der Infusion, regelmäßig während der Infusion und nach der Infusion in klinischer Umgebung überwacht werden. Nach dem Abschluss der Infusion ist eine klinische Beurteilung des Zustands des Patienten erforderlich und bei einer entsprechenden klinischen Indikation kann eine Überwachung über einen längeren Zeitraum notwendig sein, insbesondere bei Patienten unter 3 Jahren.

Bei Patienten mit Bradykardie, Reizleitungsstörungen oder strukturellen Herzerkrankungen in der Vorgeschichte sollte während der Infusion eine Überwachung mittels Elektrokardiogramm (EKG) erfolgen, da manche NCL2-Patienten Reizleitungsstörungen oder Herzerkrankungen entwickeln. Bei Patienten mit normaler Herzfunktion sollte alle 6 Monate ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet werden.

CSF-Proben sollten routinemäßig für Untersuchungen eingeschickt werden, um subklinische Infektionen an der Vorrichtung aufzudecken (siehe Abschnitt 4.2).