Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cerliponase alfa (Brineura®)

BioMarin International Ltd.

Modul 3 A

Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 26.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **7**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 43
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 50
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 56
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 58
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 60
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 75
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 75
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 77
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 88
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 90
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 91
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 92
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 93
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation 93
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 100
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 101
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 101
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 104

Tabellenverzeichnis

Seite

Table 3-1: Überblick über die NCL Erkrankungen entsprechend ihrer genetischen Klassifikation [12, 16, 17] 18
Tabelle 3-2: Auftreten von Krankheitssymptomen bei spät infantiler CLN2 Erkrankung 21
Tabelle 3-3: CLN2 Genmutationen in einer Kohorte des DEM-CHILD Registers [46] 22
Tabelle 3-4: Krankheitsbeginn und Häufigkeit erster berichteter Symptome von CLN2 Patienten 24
Tabelle 3-5: Diagnose der CLN2 Erkrankung (in Anlehnung an Fietz (2016) [44]) 27
Tabelle 3-6: HML und WCMC – Skalen zur quantitativen Erfassung der Krankheitsaktivität 29
Tabelle 3-7: Vergleich der Merkmalsausprägungen der HML Skala mit der ML Skala („Motor“ und „Language”) 32
Tabelle 3-8: Baseline Charakteristika der Populationen des paarweisen Vergleichs der Studien 190-201/202 und 190-901 supplemental report 42
Tabelle 3-9: Arzneimitteltherapie der CLN2 Erkrankung [18] 46
Tabelle 3-10: Inzidenz- und Prävalenzraten für CLN2 in verschiedenen Ländern [131] 52
Table 3-11: CLN2 Prävalenz 2014 ausgewählter Länder entsprechend DEM-Child Bericht [140] 54
Tabelle 3-12: Prävalenz der CLN2 in Deutschland [45, 133, 140] 56
Tabelle 3-13: Entwicklung der Prävalenz der CLN2 in den nächsten 5 Jahren 56
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 57
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 58
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 76
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 77
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 78
Tabelle 3-19: Dosierungen und Volumen von Brineura 79
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 80
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 82
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 85

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) 87

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 89

Tabelle 3-25: Dosierungen und Volumen von Brineura 97

Tabelle 3-26: Verpflichtende Maßnahmen nach der Zulassung 102

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Kurvilineare Einschlusskörper typisch für CLN2 [11] 23
Abbildung 3-2: Typischer Krankheitsverlauf der CLN2 Erkrankung 25
Abbildung 3-3: Diagnostischer Algorithmus der NCL Erkrankungen [18] 28
Abbildung 3-4: Summenscore der kombinierten motorischen Skala und Sprachskala in unabhängigen Patienten-Kohorten, gemessen mittels unterschiedlicher Instrumente: WCMC-Kohorten und Hamburg Kohorte [45] 35
Abbildung 3-5: Longitudinale klinische Entwicklung von CLN2 Patienten auf der Motor-Language-Vision Skala [64] 38
Abbildung 3-6: MRT eines CLN2 Patienten mit progressiver zerebraler Atrophie [64] 39
Abbildung 3-7: Kernbereiche für das Management der CLN2 Erkrankung [43] 44
Abbildung 3-8: Montage des Infusionssystems 99

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Apparent diffusion coefficient
AED	Antiepileptische Medikation
BMN 190	Cerliponase alfa
CI	Konfidenzintervall
CLN	Ceroid lipofuscinosis, neuronal
CLN1	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 1, Haltia-Santuvuori, PPT1-Mangel
CLN10	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 11
CLN11	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 12
CLN12	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 13, Kufs Typ B
CLN13	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 14
CLN14	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 1, Haltia-Santuvuori
CLN2	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 2, Jansky-Bielschowski, TPP1-Mangel
CLN3	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 3, Spielmeyer-Sjörgren
CLN4	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 4, Parry
CLN5	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 5, Finnische Variante
CLN6	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 6, Lake-Cavanagh, Kufs Typ A
CLN7	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 7, Türkische Variante
CLN8	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 8
CLN9	Neuronale Zeroid Lipofuszinose 9
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DBS	Trockenblut
DDD	Defined Daily Dose
DRG	Diagnosis Related Group
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ERG	Elektroretinographie

EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCP	Health Care Professional
HML-Skala	Hamburg-Motor-Language Scale, Steinfeld 2002
ICV	Intracerebroventrikuläre Infusion
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	International Unit
JNCL	Juvenile Neuronale Zeroid Lipofuszinose
LINCL	Spät infantile neuronale Zeroid Lipofuszinose
MAH	Marketing Authorisation Holder
mg	Milligramm
ML	Motor/Language (Kombinierte Skala Motorisch/Sprache)
ml	Milliliter
ML-Skala	Motor-Language-Scale oder CLN2 rating scale
MRI	Magnet Resonance Imaging
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MS	Mitgliedsstaat
NAA/Cr	N-Acetylaspartat/Kreatinin
NCL	Neuronale Zeroid Lipofuszinose
qow	Jede zweite Woche
RMP	Risk Management Plan
SD	Standardabweichung
SGB V	Sozialgesetzbuch V
TPP1	Tripeptidyl Peptidase 1
VEP	Visuell evoziertes Potenzial
VerfO	Verfahrensordnung
vLINCL	Variante der spät infantilen Neuronalen Zeroid Lipofuscinose
WCMC-Skala	Weill Cornell Medical Center Scale, Worgall 2007

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das vorliegende Dossier beschäftigt sich mit dem neuen Wirkstoff Cerliponase alfa, Handelsname Brineura®, der zugelassen ist „ … zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Type 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet“ [1]. Die neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 wird im Folgenden auch als CLN2 Erkrankung bezeichnet. Es handelt sich um eine erbliche, autosomal rezessive lysosomale Speichererkrankung.

Brineura hat den Status eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Leiden (orphan drug) - EU/3/13/1118 - am 13. März 2013 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für Arzneimittel für seltene Leiden im folgenden Anwendungsgebiet erhalten: Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 [2, 3]. Der Orphan drug - Status wurde seitens der EMA am 21. April 2017 im Rahmen der “positive Opinion” durch das zuständige Kommittee bestätigt[4]. Das Arzneimittel wurde unter außergewöhnlichen Umständen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in Verbindung mit Artikel 22 der Richtlinie 2001/83/EC zugelassen [5, 6]. Eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen kann erteilt werden, wenn

a. es sich bei der Indikation um eine äußerst seltene Erkrankung handelt (ultra-orphan drug) [7],

b. es nicht möglich ist, zum Zeitpunkt der Zulassung und zum gegenwärtigen Stand des medizinischen Wissens vollständige Informationen bereitzustellen, oder

c. die allgemein akzeptierten Prinzipien der medizinischen Ethik es verbieten, die erforderlichen Informationen bereitzustellen.

Diese Bedingungen wurden seitens der EMA für Cerliponase alfa akzeptiert [8]. Insbesondere hat die EMA zugestimmt, dass die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie in der vorgeschlagenen Indikation aufgrund der intracerebroventrikulären Infusion des Arzneimittels zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke, den positive Studienergebnissen, die bereits in den zur Verfügung stehenden Phase 1/2 Studiendaten deutlich sind, sowie vor dem Hintergrund des medizinischen Bedarfs im Anwendungsgebiet als unethisch angesehen werden muss.

Die Anforderungen an Dossiers der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel für seltene Leiden (orphan drugs) unterscheiden sich von anderen neuen Arzneimitteln dahingehend, dass, entsprechend des § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt. Daher ist es nicht erforderlich, den Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen [9, 10]. Im Ergebnis müssen keine Daten entsprechend der Regelungen der Verfahrensordnung Kapitel 5, §§ 1-6 VerfO. G-BA zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt werden. Allerdings muss, entsprechend Kapitel 5 Abs.

7 VerfO. G-BA, das Ausmaß des Zusatznutzens und die Zahl der betroffenen Patienten und Patientengruppen, die von dem neuen Arzneimittel profitieren, belegt werden. Ein Vergleich mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im eigentlichen Sinne ist nicht erforderlich. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden wird das Ausmaß des Zusatznutzens aus den Studien und Vergleichstherapien abgeleitet, die für die Zulassung eingereicht worden sind [11].

Das Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP) der EMA hat am 21. April 2017 einen zustimmenden Beschluss („positive opinion“) für die Zulassung von Cerliponase alfa ausgesprochen [8]. Cerliponase alfa wurde seitens der EMA im Mai 2017 zugelassen und wird im deutschen Markt ab dem 1. Juli 2017 angeboten [1, 8, 12]. Folglich wurden mit Cerliponase alfa in den letzten 12 Kalendermonaten keine Umsätze mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland erzielt, so dass eine frühe Nutzenbewertung entsprechend Kapitel 5, § 12 Abs. 2 VerfO. G-BA nicht in Betracht gezogen werden muss [10].

Derzeit gibt es keine zugelassene krankheitsmodifizierende oder kurative Therapie zur Behandlung von Patienten mit CLN2 Erkrankung [8]. Zur Behandlung der schwerwiegenden Symptome der CLN2 Erkrankung werden regelhaft Arzneimittel und andere medizinische Maßnahmen eingesetzt. Diese Maßnahmen betreffen in der Hauptsache das multidisziplinäre Management der mit der Erkrankung einhergehenden Krampfanfälle und epileptischen Anfälle, Schmerzmedikation, Hilfsmittel zur Aufrechterhaltung der Mobilität und die künstliche Ernährung der Patienten, wenn Schluckbeschwerden auftreten. Im finalen Stadium der Erkrankung, das bereits ab ca. 6 Jahren erreicht wird, treten vorwiegend palliative Maßnahmen in den Vordergrund [13, 14].

Die Enzymersatztherapie (ERT) mit Cerliponase alfa stellt eine neue Behandlungsoption für Patienten mit CLN2 bereit. Die Enzymersatztherapie wurde entwickelt, um den bei den CLN2-Patienten vorliegenden TPP1-Mangel zu substituieren, indem das fehlende Enzym unmittelbar in die Cerebrospinalflüssigkeit infundiert wird, um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, und damit die Krankheitsprogression der neurodegenerativen CLN2 Erkrankung zu verlangsamen.

Behandlungsversuche, die CLN2 Erkrankung mit Hilfe der Stammzelltherapie oder Gentherapie zu behandeln beschränken sich aktuell auf individuelle Therapieversuche und kleine experimentelle Studien. Diese Therapieversuche und -studien konnten keine Wirksamkeit nachweisen und sind nicht zugelassen [15-17].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cerliponase alfa wurde in zwei einarmigen Phase 1/2 Studien untersucht, die einen Zeitraum von 48 Wochen (190-201) und eine Extensionsphase von 240 Wochen (190-202) umfassen [18, 19]. Zusätzlich untersucht die open-label Phase 2 Studie 190-203 (NCT02678689) die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von BMN 190 (Cerliponase alfa) bei Patienten, die ≥ 1 und < 3 Jahre alt sind, und die sich aus Geschwistern der Studienteilnehmer der Studie 190-201 rekrutieren [20]. Die Studie ist aktuell noch nicht abgeschlossen. Die Zielpopulation der pivotalen Studien (190-201/202), die für die Zulassung von Cerliponase alfa herangezogen worden sind, besteht aus Patienten im Alter zwischen drei bis fünfzehn Jahren, die eine bestätigte Diagnose der äußerst seltenen CLN2 Erkrankung aufweisen. Weitere Einschlusskriterien waren ein Minimum an motorischen und

sprachlichen Fähigkeiten, die mit der Krankheits-spezifischen ML-Skala (Kombinierte Motor-Language Skala) gemessen worden sind. Da es sich um eine einarmige Phase 1/2 Studie handelt, wurde die Wirksamkeit von Cerliponase alfa auf die Krankheitsprogression mit historischen Kontrolldaten aus Registerstudien zur CLN2 Erkrankung verglichen. Es wurden zwei historische Kontrollstudien basierend auf Registerdaten durchgeführt, die zusätzlich einen paarweisen Vergleich zur Überprüfung der Wirksamkeit von Cerliponase alfa erlaubten (190-901 and 190-901 supplemental report) [21, 22]. Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte der Studien 190-201/202 wurde die Studie 190-901 supplemental report des DEM-Child Registers herangezogen, das als Grundlage für den paarweisen Vergleich diente (1-to1-matching). Die Registerdaten können als repräsentativ für die CLN2 Population angesehen werden, da es sich bei CLN2 um eine Erkrankung mit einem deterministischen Krankheitsverlauf handelt [14, 23].

Die Hauptausschlusskriterien der Studien 190-201/202 bestanden im Vorliegen einer weiteren neurologischen Erkrankung zu Studienbeginn, künstlicher Beatmung oder einer vorherigen Behandlung mit Stammzelltherapie, Gentherapie oder Enzymersatztherapie. Weiterhin wurden Kontraindikationen in Bezug auf die neurochirurgische Behandlung zur Implantation des Infusionskatheters und in Bezug auf die Untersuchung mit Magnet-Resonanz-Therapie ausgeschlossen.

In den Studien gab es keine Einschränkungen hinsichtlich unterstützender symptomatischer Therapien. Alle in die Studien eingeschlossenen Patienten erhielten „best supportive care“ hinsichtlich unterstützender Arzneimitteltherapie und Nicht-Arzneitherapien.

Für die Analyse des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Studien 190-201/202 in der zugelassenen Dosierung von Cerliponase alfa (300 mg) mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen (190-901 supplemental report) [14, 23].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Die Beratung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 8. März 2017 stattgefunden (Beratungsanforderung 2016-B-201), die Beratungsanfrage des pharmazeutischen Unternehmers wurde am 22. Dezember 2016 eingereicht [24].

Der G-BA stimmt mit der Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers überein, dass, entsprechend § 35a Abs.1 Satz 10 SGB V, die für die Zulassung eingereichten Studien einschließlich der historischen Kontrollstudie als Basis für die Bewertung des Ausmaßes des

Zusatznutzens im Rahmen der frühen Nutzenbewertung herangezogen werden können. Informationen aus weiteren Studien und unterstützende Daten für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens, insbesondere Langzeitdaten aus der Studie 190-202, die nicht in der Zulassung betrachtet werden konnten, können mit entsprechender Begründung herangezogen werden. Der historische Vergleich wird aufgrund des deterministischen Krankheitsverlaufs der CLN2 Erkrankung als für die Wirksamkeitsbetrachtung angemessen erachtet. Dazu sollte der historische Verlauf der CLN2 Erkrankung dargestellt werden, und gezeigt werden, dass die historischen Kontrolldaten aus dem DEM-Child Register als repräsentativ für die Analysepopulation angesehen werden können [24].

Der primäre Endpunkt der pivotalen Studien 190-201/202, d.h., die Abwesenheit einer dauerhaften Verschlechterung um mindestens zwei Punkte auf der CLN2-rating Skala, wurde seitens des G-BA als patientenrelevanter Endpunkt für Patienten mit CLN2 Erkrankung akzeptiert. Eine Verschlechterung um zwei Punkte auf der CLN2-rating Skala wird als patientenrelevantes Response-Kriterium angesehen, sofern sich im natürlichen Verlauf eine Verschlechterung um zwei Punkte pro Jahr (48 Wochen) bestätigt [24].

Es besteht Einvernehmen, dass keine zugelassene krankheitsmodifizierende oder kurative zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von CLN2 existiert [8]. Die für die Zulassung eingereichten Studien stellen daher die bestmögliche Evidenz zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens dar. Diese Daten entsprechen den gesetzlichen Vorgaben für die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Trifft nicht zu.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht notwendig auszufüllen entsprechend Annex II.1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency, Brineura - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004065/WC500229798.pdf, [Aufgerufen am: 23.06.2017]. 22.06.2017

2. European Medicines Agency, Public summary of opinion on orphan designation. Recombinant human tripeptidyl-peptidase 1 for the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/04/WC500141555.pdf, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 26 March 2013

3. Europäisches Parlament und Rat, VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. URL: http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_de.pdf, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 16. Dezember 1999

4. European Medicines Agency (CHMP), Brineura (cerliponase alfa) - Summary of Opinion, EMA/CHMP/208415/2017 URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004065/WC500226157.pdf, [Aufgerufen am: 12.06.2017]. 21. April 2017

5. Europäisches Parlament und Rat, VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. URL: http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_de.pdf, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 31. März 2004

6. Europäisches Parlament und Rat, RICHTLINIE 2001/83/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. URL: http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_de.pdf, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 6. November 2001

7. Europäisches Parlament und Rat, Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG URL: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=DE, [Aufgerufen am: 16.6..2017]. 16. April 2014

8. 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, [Aufgerufen am: 23.06.2017]. 22.06.2017

9. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). URL: https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 2017

10. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. URL: https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/, [Aufgerufen am: 24.5.2017].

11. Gemeinsamer Bundesausschuss, Fragen zum Sonderfall Orphan Drugs. URL: https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/nutzenbewertung35a/fragen#abschnitt-4, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 2017

12. Institut für Arzneispezialitäten (IFA), Auftragsbestätigung Brineura Preisinformation.[Aufgerufen am: 12.06.2017]. 2017

13. Williams, R. E. General Principles of Medical Management. In: Mole, S. E., Williams, R. E., Goebel, H. H., editors.: The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease). Second edition. Oxford University Press. Oxford. 2011: 50-54.

14. 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.

15. Selden, N. R., Al-Uzri, A., Huhn, S. L., Koch, T. K., Sikora, D. M. et al. Central nervous system stem cell transplantation for children with neuronal ceroid lipofuscinosis. J Neurosurg Pediatr 2013; 11(6): 643-52.

16. Worgall, S., Sondhi, D., Hackett, N. R., Kosofsky, B., Kekatpure, M. V. et al. Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. Hum Gene Ther 2008; 19(5): 463-74.

17. Spark Therapeutics, Spark therapeutics announces SPK-TPP1, its first program targeting neurodegenerative disease [press release]. URL: http://ir.sparktx.com/phoenix.zhtml?c=253900&p=irol-newsArticle&ID=2111602, [Aufgerufen am: 22.6..2017]. 2015

18. BioMarin Pharmaceuticals; A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 190 in Patients With CLN2 Disease; (NCT02485899, 190-202); [Last Updated: October 28, 2016].

19. BioMarin Pharmaceuticals; A Phase 1/2 Open-Label Dose-Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Intracerebroventricular BMN 190 in Patients With Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (CLN2) Disease; (NCT01907087, 190-201); [Last Updated: April 25, 2016].

20. BioMarin Pharmaceuticals; A Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Intracerebroventricular BMN 190 in Pediatric Patients < 18 Years of Age With CLN2 Disease; (NCT02678689, 190-203); [Last Updated: May 12, 2017].

21. BioMarin Pharmceuticals, Natural History of Late-Infantile CLN2 Disease: Quantitative Assessment of Disease Characteristics, Rate of Progression, and Magnetic Resonance Imaging Findings[Aufgerufen 30 June 2015

22. BioMarin Pharmaceuticls, Updated Analysis of the Natural History of CLN2 Disease: Estimated Rate of Decline from the DEM-CHILD Multi-Center Clinical NCL Database.[Aufgerufen 1 May 2016

23. DEM-Child, Epidemiology/natural history project (WP03). URL: http://www.dem-child.eu/index.php/wp03-epidemiology-natural-history.html, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 2017

24. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-201[Aufgerufen 8. März 2017

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die neuronale Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2 (CLN2) ist eine sehr seltene, autosomal rezessive vererbte, genetische, neurodegenerative, pädiatrische Erkrankung. CLN2 zählt als neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) zur Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Die Erkrankung beruht auf einem Mangel an Enzymaktivität des Enzyms Tripeptidyl Peptidase 1 (TPP1), das verantwortlich ist für den Abbau des neuronalen Ceroid-Lipofuszins. Durch den Mangel an TPP1 häuft sich das neuronale Ceroid-Lipofuszin übermäßig an und wird überwiegend im Gehirn abgelagert. Diese Ablagerung verursacht ein breites Spektrum an neurologischen Symptomen, die neben krampfartigen, epileptischen Anfällen den vollkommenen Verlust der sprachlichen und motorischen Funktionen, sowie der Sehfähigkeit nach sich ziehen [1]. Die CLN2 Erkrankung manifestiert sich im Alter von 2-4 Jahren und führt nach einem schnell fortschreitenden Verlauf zum frühen Tod der Patienten im jugendlichen Alter [2].

Bisher steht für die CLN2 Erkrankung keine krankheitsmodifizierende oder kurative Therapie zur Verfügung [3].

CLN2 gehört zur Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Lysosomale Speicherkrankheiten stellen eine große Gruppe von genetischen Stoffwechselerkrankungen dar, bei denen sich aufgrund eines Enzymmangels Abbauprodukte in den Zellen und im umliegenden Gewebe anhäufen und so zu einem komplexen Krankheitsverlauf führen. Das Lysosom ist ein in den meisten Körperzellen vorhandenes Zellorganell. Die wichtigste Aufgabe des Lysosoms besteht im Abbau von körperfremden und körpereigenen Substanzen, im Allgemeinen Makromoleküle wie Proteine, Polysaccharide, Nucleinsäuren und Lipide. Der Abbau wird durch eine Reihe von hydrolisierenden Enzymen katalysiert, sogenannte Hydrolasen, wie beispielsweise Proteasen, Nukleasen und Lipasen. Bei lysosomalen

Speicherkrankheiten führt ein Regulationsproblem oder ein Defekt im Genom des betroffenen Patienten zu einer gänzlich abwesenden oder verminderten Aktivität eines Enzyms. Im letzteren Fall kann das codierende Gen durch Mutation so verändert sein, dass das Enzym in seiner Sekundär- oder Tertiärstruktur verändert ist und es weniger oder gar nicht wirksam ist. Ist die Aktivität eines Enzyms im Lysosom deutlich herabgesetzt, so reichern sich die abzubauenden Makromoleküle zunächst in der Zelle an. Ab einer bestimmten Konzentration können sie über die Plasmamembran unkontrolliert in die extrazelluläre Matrix gelangen und sich so im gesamten Organismus anreichern. Der einzelne Defekt kann so zu einem sehr komplexen Krankheitsverlauf führen.

In einigen Indikationen existieren spezifische Enzymersatztherapien lysosomaler Speichererkrankungen, für die gezeigt werden konnte, dass der der Erkrankung zugrundeliegende Enzymmangel kompensiert wird [4, 5]. Lysosomale Speichererkrankungen, die mit zerebralen Manifestationen und neurologischer Degeneration assoziiert sind, stellen eine besondere Herausforderung dar, da systemische Enzymersatztherapien im allgemeinen die Blut-Hirn-Schranke nicht oder nicht in ausreichender Quantität überwinden können, um eine entsprechende Enzymaktivität in den betroffenen neuronalen Lysosomen auszulösen [4]. Unterdessen stellen Enzymersatztherapien ein etabliertes Therapieprinzip in einer Vielzahl von lysosomalen Speichererkrankungen wie bspw. Morbus Gaucher, Morbus Pompe, Morbus Fabry, Hypophosphatasie, oder Morbus Wolman (lysosomale saure Lipase (LAL Mangel)) sowie den Mukopolysaccharidosen I, II, IVa and VI dar. In Europa waren bis zum Jahr 2016 15 Behandlungen von lysosomalen Speichererkrankungen zugelassen [4]. Andere therapeutische Optionen zur Behandlung von lysosomalen Mangelerscheinungen aufgrund von Gendefekten basieren auf der Hemmung der Synthese der Speichersubstanzen (Eliglustat und Miglustat zur Behandlung von Morbus Gaucher [6, 7]. Des Weiteren wird die Stammzelltransplantation in einigen Indikationen mit zerebralen Schädigungen eingesetzt [8]. Auch durch Vektoren vermittelter Gentransfer eröffnet neue therapeutische Perspektiven zur Behandlung lysosomaler Speichererkrankungen, obwohl diese Methoden aktuell noch nicht ausgereift und zugelassen sind [9, 10].

Eine Form der lysosomalen Speicherkrankheiten stellen die NCL Erkrankungen dar, die eine Gruppe genetisch bedingter, progredienter, neurodegenerativer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter beschreiben, die auch unter dem Namen „Batten disease“ bekannt sind [2]. NCL Erkrankungen bilden die größte Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter mit einer Inzidenz von ca. 1:30.000 Lebendgeborenen bei großer regionaler Variabilität [11-13]. Bei den NCL Erkrankungen handelt es sich um im Allgemeinen autosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheiten; es ist nur eine autosomal dominant vererbte NCL Form bekannt (CLN4) [12]. Bei NCL Erkrankungen kommt es aufgrund des Enzym-/Proteinmangels zur Speicherung des wachsartigen Ceroid-Lipofuszinmaterials im Gehirn und in anderen Geweben. Die klinischen Symptome manifestieren sich in einer Kombination aus (früh-) kindlicher Demenz, Bewegungsstörungen und Schmerzen, verbunden mit dem Verlust der physischen und mentalen Funktionen, Verhaltensänderungen, Krampfanfällen, Epilepsie und Visusverlust. Patienten mit einer NCL Erkrankung haben eine weitgehend normale

frühkindliche Entwicklung, die Erstmanifestation der progredienten Erkrankung tritt im späten Säuglingsalter bis frühen Schulalter auf und führt zu einem frühen Tod [14, 15].

Das heutige Klassifikationssystem der NCL Erkrankungen bezieht sich auf das klinische Auftreten der Erkrankung in Kombination mit der Reihenfolge ihrer Entdeckung (Table 3-1).

Table 3-1: Überblick über die NCL Erkrankungen entsprechend ihrer genetischen Klassifikation [12, 16, 17]

Erkrankung	**Eponym**	**OMIM Nr.**	**Klinischer Phänotyp**	**Ultra-Struktur**	**Gen**	**Gen-Produkt**	**Speicher-Protein**
CLN1	Haltia-Santavuori	256730	Klassisch infantil, spät infantil, jugendlich, Erwachsene	GRODs	CLN1 / PPT1	PPT1	SAPs
CLN2	Jansky-Bielschowsky	204500	Spät infantil klassisch, jugendlich	CL	CLN2 / TPP1	TPP1	SCMAS
CLN3	Spielmeyer-Sjögren	204200	Jugendlich klassisch	FP (CL, RL)	CLN3	CLN3	SCMAS
CLN4	Parry	162350	Erwachsene autosomal dominant	GRODs	CLN4 / DNAJC5	DNAJC5	SAPs
CLN5	Finnische Variante spät infantil	256731	Spät infantile Variante, jugendlich, Erwachsene	RL, CL, FP	CLN5	CLN5	SCMAS
CLN6	Lake-Cavanagh früh jugendlich / Indianische Variante spät infantil / Erwachsene Kufs Typ A	601780	Spät infantile Variante, Erwachsene (Kufs Typ A)	RL, CL, FP	CLN6	CLN6	SCMAS
CLN7	Türkische Variante spät infantil	610951	Spät infantile Variante, jugendlich, Erwachsenet	RL, FP	CLN7 / MFSD8	MFSD8	SCMAS
CLN8	Nordische Epilepsie / Progressive Epilepsie mit mentaler Retardierung	610003	Spät infantile Variante, progressive Epilepsie mit mentaler Retardierung	CL-like, FP granular	CLN8	CLN8	SCMAS
CLN9	Jugendliche Variante	609055	Jugendliche Variante				
CLN10	Kongenital	610127	Kongenital klassisch, spät infantil, Erwachsene	GRODs	CLN10 / CTSD	Cathepsin D	SAPs
CLN11	Erwachsenen Variante		Erwachsene	FP	CLN11 / GRN	Progranulin	
CLN12	Jugendliche Variante		Jugendlich, Kufor-Raheb Syndrom	FP	CLN12 / ATP13A2	P Typ ATPase	
CLN13	Erwachsene Kufs Typ B		Erwachsene, Kufs Typ B		CLN13 / CTSF	Cathepsin F	
CLN14	Infantil		Infantile progressive myoclonus Epilepsie 3		CLN14 / KCTD7	Potassium Kanal. Tetrameri-sations-Domaine enthält Protein 7	

GRODs, granular osmiophilic deposits; CL curvilinear profiles; FP fingerprint bodies; RL rectilinear profiles; SCMAS subunit c of mitochondrial ATP synthase; SAPs sphingolipid activator proteins.

Die CLN2 Erkrankung stellt eine der neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL) dar, die durch die Akkumulation von abnormem Speichermaterial in den Neuronen und anderen Zellen charakterisiert sind, was zu einer progressiven Neurodegeneration führt. Bis heute sind insgesamt 14 unterschiedliche Gene identifiziert, die mit NCL assoziiert sind [15, 18]. Die daraus resultierenden defekten Proteine jeder der NCLs haben eine Reihe unterschiedlicher intrazellulärer Lokalisationen und Funktionen. Dazu zählen lysosomale Enzyme (CLN1, CLN2, CLN10, CLN13), transmembrane Proteine (CLN3, CLN6, CLN7, CLN8), ATPase (CLN12) und ein Potassium Kanal Protein (CLN4) [15, 18].

Gemäß der Klassifikation von Williams und Mole 2012 [17], lassen sich NCL Erkrankungen in löslichen lysosomalen Enzymmangel „soluble lysosomal enzyme deficiencies“ (CLN1) [19], CLN2 [20, 21], CLN10 [22, 23] und Nicht – Enzymmangel „non-enzyme deficiencies“ (CLN3) [24], CLN4 [25, 26], CLN5 [27], CLN6 [28-30], CLN7 [31], CLN8 [32] einteilen. Bei den übrigen NCL Erkrankungen ist die Klassifikation nach wie vor unsicher. Dazu zählen CLN6 [33], SGSH [34], CLN9 [35], CLN11 [36], CLN12 [37], CLN13 [38], und CLN14 [39-41].

Die international entwickelte neue Nomenklatur der NCL Erkrankungen identifiziert jede Erkrankung nach dem geschädigten Gen und dem Alter des Krankheitsbeginns (angeboren, kongenital, infantil, spät infantil, jugendlich oder erwachsen). Diese Nomenklatur, die sich an den ursächlichen Gendefekten orientiert, ersetzt die traditionelle Beschreibung der NCL Erkrankungen, die vornehmlich nach den Personen, die die Erkrankung zuerst beschrieben haben, oder dem symptomatischen Krankheitsbeginn, vorgenommen worden ist [17].

Erste erkennbare typische Krankheitssymptome von Patienten mit CLN2 treten im Allgemeinen im Alter zwischen 2 – 4 Jahren auf und werden als spät infantiler Krankheitsbeginn charakterisiert (LINCL) [15, 42-44]. Die Diagnose der Erkrankung wird im Durchschnitt in einem Alter von ca. 4 Jahren gestellt, ca. 21 Monate nach dem ersten Auftreten der Symptomatik [45]. Die kognitiven und motorischen Fähigkeiten der betroffenen Kinder nehmen innerhalb eines kurzen Zeitraums von 2 – 3 Jahren im Alter zwischen 3 – 5 Jahren rapide ab; der Visusverlust tritt im Zeitverlauf etwas später auf (Tabelle 3-2) [1, 46]. Es sind in der Literatur einzelne sehr seltene Patienten mit einem späteren Krankheitsbeginn und längeren Progressionsphase mit prominenterer Ataxie und weniger ausgeprägter Epilepsie beschrieben, die allerdings für Europa atypische Genotypen aufweisen [1, 18, 47, 48]. In Europa werden fast ausschließlich Patienten mit spät infantilem Krankheitsbeginn beobachtet:

- So sind von 81 Patienten mit CLN2 Erkrankung, die in dem europäischen Register für NCL Erkrankungen (DEM-Child Register) erfasst sind, das als Grundlage für den historischen Vergleich von Cerliponase alfa genutzt worden ist, nur zwei Patienten mit einem späteren Krankheitsbeginn registriert [49, 50];

- Alle 29 NCL Patienten mit CLN2 Mutationen in einer italienischen Kohorte hatten einen spät infantilen Krankheitsbeginn [51];

- Von 60 Patienten mit CLN2 Diagnose, die Teil eines Forschungsprojektes zur Genetik der CLN2 Erkrankung waren, hatten ebenfalls nur 2 Patienten einen etwas späteren infantilen Krankheitsbeginn [52];

- Patienten mit einem späteren Krankheitsbeginn leiden ebenfalls unter dem für die Erkrankung typischen TPP1-Mangel.

Neben der CLN2 Erkrankung gibt es weitere Formen der NCL Erkrankung mit anderen Gendefekten (CLN1, CLN5, CLN6, CLN7, CLN8), die einen spät infantilen Krankheitsbeginn aufweisen. Diese NCL Erkrankungen können nicht mit Cerliponase alfa behandelt werden, da es sich nicht um einen TPP1 Mangel handelt [15, 18, 53].

Die CLN2 Erkrankung wurde früher auch mit dem Eponym Jansky-Bielschowsky Erkrankung bezeichnet. Der Begriff Batten disease wird ebenfalls manchmal zur Beschreibung von NCL Erkrankungen verwendet, ist aber nicht spezifisch für CLN2 [16, 18, 53, 54].

Tabelle 3-2: Auftreten von Krankheitssymptomen bei spät infantiler CLN2 Erkrankung

			Alter in Jahren zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von:					
Autor, Jahr	**Repräsentierte Haupt-Länder**	**N =**	**Ersten Krampf-anfällen**	**Sprach-auffälligkeiten**	**Motorischer Dysfunktion**	**Verlust der Sehfähigkeit**	**Diagnose**	**Mittler (Variation) Messung**
Nickel et al., 2016 [46]	Deutschland, Polen, Italien	77	3.4 (1.0)				4.7 (1.6)	Mean (SD)
Pérez-Poyato et al., 2012 [55]	Spanien	12	3.4 (2.9-3.8) [partielle Krämpfe, n=10]	3.7 (3.1-4.3) [Verlust von Satzbildung]	4.0 (3.9-4.1) [ataxia] 4.5 (4.3-4.6) [loss of walking ability]	3.8 (3.2-4.4) [Sehschwäche, n=10] 5.1 (4.6-5.6) [Blindheit, n=11]	5.5 (2.0-7.0)	Median (95% CI)
Moore et al., 2008 [56]	Kanada (Neufundland)	28	3.0 (1.8-4.0)	-	-	4.0 (2.9-5.5) [erste abnormale Augenuntersuchung dokumentiert, n=22]		Median (Spanne)
Worgall et al, 2007 [57]	USA, Kanada, England, Österreich, Spanien	18	3.1 (2.0-6.3) [alle Typen]	3.0 (1.5-4.8) [berichteter Beginn, inkl. Sprachverzögerung]	3.5 (1.9-5.0) [berichteter Beginn] 5.7 (4.3-6.5) [Rollstuhl]	5.2 (4.0-7.7) [frühester Beginn Verlust der Sehfähigkeit, n=16]	4.0 (2.0-5.3)	Median (Spanne)
Steinfeld et al, 2002 [1]	Deutschland, Schweiz	16*	2.7	3.1	3.1	4.0		Median [aus Grafik entnommen]
Chang, 2011 [2]	Europa	17	3.0 (2.5-4.5) [alle Typen, n=16]	2.3 (1-3.5) [Sprachprobleme, n=16]	3.5 (2.5-4.6) [Ataxie] 5.1 (4.0-6.0) [Rollstuhl, n=9]	5.0 (4.0-6.0) [Sehschwäche, n=8]		Median (Spanne)

* nur Patienten mit häufig vorkommenden Mutationen

Ursächlich für die CLN2 Erkrankung sind Mutationen im CLN2 Gen, die auf dem Chromosom 11p15 lokalisiert sind [20]. Das CLN2 Gen umfasst 13 Exons und 12 kleine Introns. Chang (2011) benennt ca. 70 Mutationen des CLN2 Gens, von denen 38 Missense Mutationen, 10 Splicing Mutationen, 10 kleine Deletionen, eine große Deletion, 2 Insertionen und 8 Nonsense

Mutationen bekannt sind [2]. In der weltweiten NCL Datenbank werden unterdessen für CLN2 116 verschiedene ursächliche Mutationen für CLN2 ausgewiesen (http://www.ucl.ac.uk/ncl/CLN2mutationtable.htm) [43, 58, 59]. Aus zwei unabhängigen Studien [1, 52] ist bekannt, dass CLN2 in ca. 60% der analysierten Patienten und Familien auf zwei Mutationen auf beiden Allelen zurückzuführen ist: die Splice Mutation (c.509-1G>C) sowie die Nonsense Mutation c.622C>T (p.Arg208X), die sowohl homozygot als auch heterozygot auftreten [43, 58, 60]. Diese beiden Mutationen sind bei Patienten europäischer Abstammung sehr viel häufiger als andere Mutationen und führen zu dem typischen spät infantilen Krankheitsverlauf der CLN2 Erkrankung. Dies wird in Tabelle 3-3 für eine Kohorte von 77 Patienten aus dem DEM-Child Register gezeigt [46]. In dieser Kohorte haben 83 % der Patienten eine der beiden für Europa und Nordamerika typischen Mutationen [1, 53, 57, 58, 61].

Tabelle 3-3: CLN2 Genmutationen in einer Kohorte des DEM-CHILD Registers [46]

Mutation	**Zahl der Patienten (n=77)**	**% der Patienten**
c.622C>T (mindestens eine)	50	65%
Homozygot	25	32%
mit c509-1G>C	14	18%
c.509-1G>C (mindestens eine)	28	36%
Homozygot	6	8%
Andere Mutationen (mindestens eine)	29	38%

Darüber hinaus gibt es sicher weitere CLN2 Genotypen, die ebenfalls mit einem spät infantilen Krankheitsbeginn assoziiert sind. Die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp ist jedoch nicht in allen Fällen eindeutig charakterisiert [2, 47, 60, 62-65].

Bei CLN2 Patienten führen die Mutationen des CLN2 Gens zu einem Verlust der Aktivität des lysosomalen Enzyms Tripeptidyl Peptidase 1 (TPP1) [66]. Daraus resultiert eine Anreicherung des wachsartigen ceroidalen Lipofuszins, die durch die Formation krankheitsspezifischer ceroidaler kurvilinearer Einschlusskörper gekennzeichnet ist, welche die neuronalen Zellen zerstören [1, 2, 13]. Die Zusammensetzung des Speichermaterials ist noch nicht vollständig bekannt; ca. 85 % des Materials besteht aus der Untereinheit c der mitochondrialen ATP synthase [11, 55, 67].

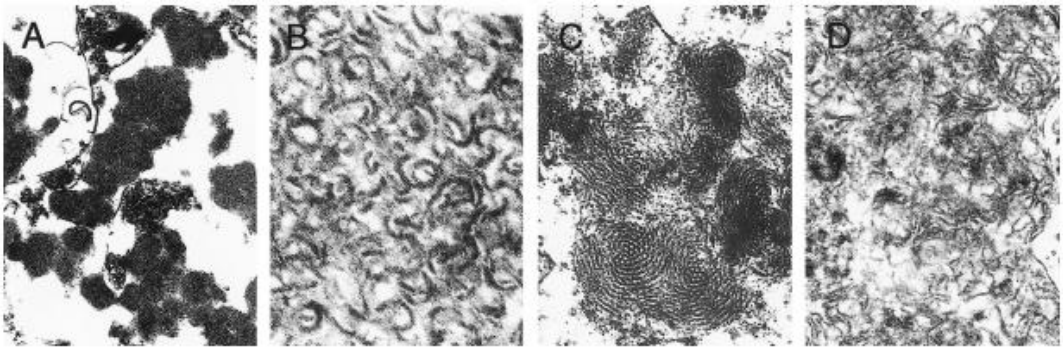


Fig. 3. The ultrastructural appearances of the abnormal intraneuronal deposits vary between different forms of the neuronal ceroid-lipofuscinoses. Four basic types can be delineated: **(A)** granular osmiophilic deposits are characteristic of the infantile and other forms of CLN1, ×10,000; **(B)** curvilinear profiles are typical of classic late infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis CLN2, ×20,000; **(C)** fingerprint bodies are the predominant type of intraneuronal inclusions in the juvenile form CLN3, ×30,000; and **(D)** many inclusions in the variant forms of late infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis correspond to the rectilinear complex, ×15,000.

Abbildung 3-1: Kurvilineare Einschlusskörper typisch für CLN2 [11]

Die Anreicherung des lysosomalen Speichermaterials in den Gehirnzellen, der Retina und dem zentralen Nervensystem führt zu der progressiven Degeneration der neuronalen Zellen einhergehend mit einem Verlust der kognitiven, motorischen und visuellen Funktionen, begleitet von Krampfanfällen und Epilepsie; die Kinder versterben frühzeitig [1, 2, 12, 15].

Natürlicher Krankheitsverlauf

CLN2 ist eine schnell fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung beginnend im spät infantilen Kindesalter (2 – 4 Jahre) mit Krampfanfällen und/oder Ataxie, sowie typischer Weise in Kombination mit sprachlichen Entwicklungsstörungen [1, 2, 42-46]. Die Patienten leiden darüber hinaus an Ataxie, Myoklonien, und degenerativen psychomotorischen Störungen. Der Krankheitsverlauf ist rapide fortschreitend mit dem Verlust der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten, Krämpfen und Epilepsie, Bewegungsstörungen (Myoklonus, Dystonie und Chorea), progressiver Demenz und schließlich dem Verlust der Sehfähigkeit [1, 2, 42, 43, 46]. Krampfanfälle, die als generalisierend tonisch-klonisch, partiell, myoklonisch oder Absence Anfälle auftreten können, sind häufig Therapie-resistent [2, 15, 42, 43, 48, 55, 56]. Die Patienten werden pflegebedürftig, erblinden und sind abhängig von künstlicher Ernährung, da die Fähigkeit zu schlucken verloren geht [2, 57]. Einige der betroffenen Kinder werden extrem reizbar und erleiden starke Schmerzen. Es treten Spastiken der Gliedmaßen mit trunkaler Hypotonie und dem Verlust der Kontrolle des Kopfes auf [62]. Die Kinder verfallen in einen vegetativen Zustand und versterben im Alter zwischen 8 und 12 Jahren [2, 3, 13, 45, 56, 57].

Der Verlust der Sehfähigkeit bei Patienten mit CLN2 tritt später auf als der Verlust der motorischen und sprachlichen, kognitiven Fähigkeiten, und führt schnell zur Erblindung im Alter zwischen 7 – 10 Jahren [1, 47, 55, 57, 62, 68]. Der rapide Verlust der motorischen Fähigkeiten und der Sprache beginnt zwischen 2 - 4 Jahren und schreitet innerhalb von nur 2,5 Jahren bis zum vollständigen Funktionsverlust fort [1, 45]. Die Kinder sind bis zum Lebensende

auf künstliche Ernährung angewiesen [15, 42, 43], wobei die Überlebenszeit sehr kurz ist [2, 45, 52, 56, 57]. Nickel (2017) zeigen in einer vor kurzem vorgenommenen Analyse des DEM-Child Registers, dass das mediane Sterbealter von 20 CLN2 Kindern bei 10,1 Jahren (SD: 3,2) liegt [45]. Eine Kaplan-Meier Analyse in der gleichen Arbeit schätzt die Zeit zwischen dem Auftreten erster Symptome und dem Tod bzw. dem letzten Beobachtungszeitpunkt auf einen Median von 7,8 Jahren [45]. Die Lebenserwartung der CLN2 Patienten hängt zudem vom Standard der multidisziplinären Versorgung und der Palliativversorgung ab, die sich regional unterschiedlich gestalten kann [43].

Tabelle 3-4: Krankheitsbeginn und Häufigkeit erster berichteter Symptome von CLN2 Patienten

Autor, Jahr	**Region**	**Anzahl**	**Krankheitsbeginn (Jahre)**	**Erste Symptome (% der Patienten)**
Nickel et al, 2016 [46]	Deutschland, Polen, Italien	77	2.9 (± 0.8) Durchschnitt (SD)	Krampfanfälle: 70% Sprachauffälligkeit: 57% Motorische Dysfunktion: 40% Verhaltensauffälligkeit:16% Demenz: 9%.
Perez-Poyato et al, 2012 [55]	Spanien	12	2.2 (1.5-3.7) Durchschnitt (Spanne)	Krampfanfälle: 50% Verzögerte Sprache:42% Unbeholfenheit: 8%
Moore et al, 2008 [56]	Kanada	28	2.9 (1.8-3.9) [Präsentation] Median (Spanne)	Krampfanfälle: 71% Unsteter Gang: 18% Sehschwäche: 7% Regression: 4%
Sleat et al, 1999 [52]	USA- versch. Ethnien	46	2.9 (2.0-3.8) Durchschnitt (Spanne)	*Nicht spezifiziert (molecular-genetische Studie)*

Die CLN2 - Studien von Worgall et al (2007) und Steinfeld et al (2002) berichten nicht den Krankheitsbeginn, sondern untersuchen den Beginn und die Progression spezifischer Symptome [1, 57].

Patienten mit CLN2 Erkrankung zeigen typische erste Krankheitssymptome (Anfälle und Abbau der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten sowie später der Verlust der Sehfähigkeit) ab einem Alter von 2 – 4 Jahren (Tabelle 3-4 und Abbildung 3-2) [2, 69, 70]. Während der folgenden drei Jahre schreitet die Erkrankung rapide fort und führt zu einem vollständigen Verlust der psychomotorischen Funktionen im Alter zwischen 5 – 6 Jahren [15, 18, 43, 46]. Krampfanfälle und Epilepsie können in unterschiedlichen Formen episodisch auftreten und sind häufig refraktär gegenüber einer Behandlung mit Arzneimitteln [15, 43, 57].

In der Folge befinden sich die Kinder in einem vegetativen Zustand, begleitet von Anfällen und zum Teil äußerst schmerzhaften Bewegungsstörungen, ehe ein früher Tod im Alter von etwa 10 Jahren eintritt [42, 46, 55-57].

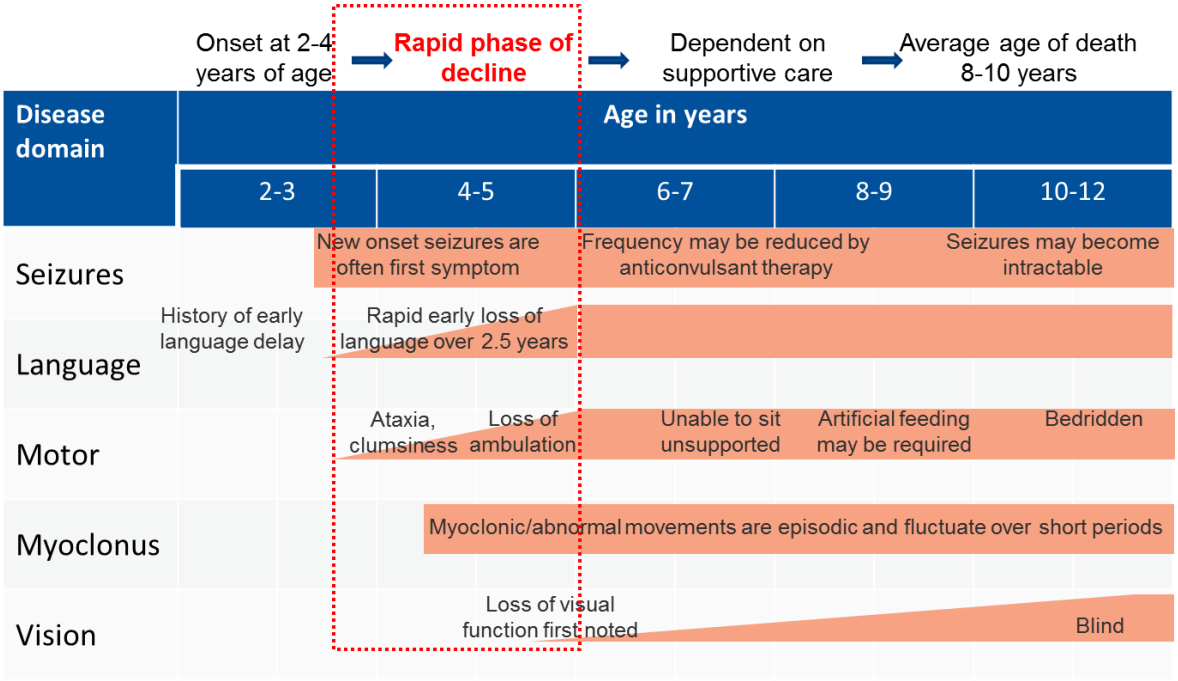


Abbildung 3-2: Typischer Krankheitsverlauf der CLN2 Erkrankung

Der Verlust der Sehfähigkeit und das Auftreten der Erblindung werden in Abhängigkeit des Alters und Zustandes der Kinder regelhaft später als der Verlust der psychomotorischen Funktionen beobachtet [1]. Der Verlust der Sehfähigkeit ist assoziiert mit abnormalen Elektroretinographie (ERG) Messungen und mit einer abnormalen Antwort auf Stimuli des visuell evozierten Potentials (VEP) mit kurzen Latenzzeiten und verlängerten Amplituden. Das Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt mehrere kurze Spitzen (Polyspikes). Das VEP weist eine große Amplitude in einem frühen Krankheitsstadium auf, und kleinere Amplituden in späteren Stadien [71]. Eine retinale Degeneration kann in der Makula festgestellt werden. Die Erblindung tritt innerhalb eines kurzen Zeitraumes von ca. 3 Jahren ein; in einigen Fällen wurde beobachtet, dass die Kinder erst im Alter von 10 Jahren erblindet sind, wobei sich Messung der Sehfähigkeit bei den dementen Kindern schwierig gestaltet [71].

Da es sich bei CLN2 um eine sehr seltene Erkrankung handelt, liegen aktuell nur wenige, kleine, retrospektive Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf vor. Dennoch kann die klinische Präsentation als gut dokumentiert und beschrieben angesehen werden [1, 2, 11, 46, 68, 72-74].

Die Studien von Steinfeld (2002) und Worgall (2007) stellen die ersten quantitativen Beschreibungen separater, unabhängiger Patientenkohorten dar. In diesen Studien wurden krankheitsspezifische Skalen entwickelt, die zur Beschreibung des Krankheitsverlaufs herangezogen werden können (Tabelle 3-6) [1, 57, 75].

Die Krankheitsprogression von 26 CLN2 Patienten, die in die Studie von Steinfeld (2002) eingeschlossen worden sind, wurde anhand eines klinischen Scores für spät infantile NCL dokumentiert und evaluiert. Die sogenannte Hamburg-Skala besteht aus vier funktionalen

Domänen, die die Dimensionen motorische Funktion, Krampfanfälle (Epilepsie), visuelle Funktion und sprachliche Funktion umfassen. Jede Domäne hat vier klar voneinander abgrenzbare Ausprägungen, die von normaler Funktion, über beeinträchtigt, stark beeinträchtigt bis zum vollständigen Funktionsverlust reichen. Eine (3) bedeutet auf diesen Skalen eine normale Funktion, während mit (0) der vollständige Funktionsverlust beschrieben wird. Die Krampfanfälle werden wie folgt kodiert: (3) keine Anfälle innerhalb von 3 Monaten, (2) eine oder 2 Episoden innerhalb von 3 Monaten, (1) ein Anfall pro Monat und (0) mehr als ein Anfall pro Monat.

Da das Auftreten von Krampfanfällen durch eine symptomatische Behandlung beeinflusst werden kann, wurde diese Dimension in der Studie von Steinfeld (2002) nicht zur Beschreibung der Krankheitsprogression herangezogen. Der Gesamtscore beträgt somit 9 Punkte basierend auf den drei Kategorien Verlust der motorischen Funktion, Verlust der sprachlichen Funktion und Verlust der visuellen Funktion [1].

Worgall (2007) berichtet in seiner Studie vergleichbare Resultate, die einen Krankheitsbeginn mit ca. 3 Jahren beschreiben, der durch den Verlust der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten sowie das Auftreten von Krampfanfällen charakterisiert werden kann. Der Verlust der Sehfunktion wurde in der Studie von Worgall nicht untersucht [57].

Der klinische Verlauf der CLN2 Erkrankung wurde daher in zwei unabhängigen Kohorten bestätigt. Genotypische Unterschiede, die anderen Regionen für einzelne Patienten beobachtet wurden, sind zum Teil mit modifizierten phänotypischen Verlauf assoziiert [42, 47, 51, 55, 56, 59, 62, 63, 65, 74, 76-78].

Diagnostik

Ausgangspunkt der Diagnostik von NCL Erkrankungen und speziell von CLN2 sind die typischen klinischen Symptome Krampfanfälle, Sprach- und Entwicklungsverzögerungen sowie Bewegungsstörungen. Das Auftreten der Symptome ist heterogen bei CLN2. Meist beginnt die Erkrankung mit Krampfanfällen, das Spektrum epileptischer Symptome ist allerdings breit und kann alle Formen der Epilepsie umfassen. In einzelnen Studien wurde beobachtet, dass sprachliche Entwicklungsstörungen bzw. Regression als erste Symptome beobachtet worden sind (Tabelle 3-2, Tabelle 3-4) [55, 57]. Nickel (2016) berichtet, dass ca. 83 % einer Gruppe von 36 CLN2 Patienten des DEM-Child Registers eine atypische sprachliche Entwicklungsverzögerung gegenüber gesunden Kindern aufweisen [46].

Je nach NCL Erkrankung treten die Symptome in der infantilen, spät infantilen, juvenilen oder adulten Phase auf. Nicht alle Symptome treten zudem gemeinsam auf, häufig gibt es bei den einzelnen NCL Erkrankungen eine typische Reihenfolge. Bei CLN2 (und anderen infantilen und spät infantilen NCL Erkrankungen) treten meist zunächst Entwicklungsstörungen und

schwer therapierbare Epilepsien auf, die oftmals mit Krampfanfällen einhergehen. Sehstörungen erfolgen erst im weiteren Krankheitsverlauf [1, 18, 43, 44, 71].

Bei Verdacht auf eine NCL wird als Basisdiagnostik die Messung der Enzymaktivität des CLN1, CLN2 und CLN10 – Enzyms gemessen, da bei diesen Erkrankungen eine verminderte oder nicht vorhandene Enzymaktivität (TPP1 im Fall von CLN2) unmittelbar in Trockenblut, Leukozyten oder Fibroblasten nachweisbar ist [15, 43, 44, 79]. Zwei Drittel aller NCL Fälle sind durch einen CLN2 oder CLN3 Defekt bedingt, so dass die Wahrscheinlichkeit hoch ist, eine adäquate Diagnose zu stellen.

Tabelle 3-5: Diagnose der CLN2 Erkrankung (in Anlehnung an Fietz (2016) [44])

TPP1 Enzym Aktivitätstest		**CLN2 Genotypisierung**
Diagnostik ist ausreichend für CLN2, wenn • TPP1 Mangel in Leukozyten vorliegt[1)] und • Eine normale Enzymaktivität in einem Kontrollenzym mit ähnlicher Stabilität gemessen werden kann (PPT1 oder ß-Galaktosidase) und • Der Befund konsistent ist mit der klinischen Präsentation	**oder**	Diagnostik ist ausreichend für CLN2, wenn • Eine pathogene Mutation auf jedem Allel des CLN2 / TPP1 Gens festgestellt wird.[2)] und • Das Ergebnis konsistent ist mit der klinischen Präsentation Eine Einschränkung liegt vor, wenn eine neue Mutation, die nicht als pathogen bekannt ist, vorliegt.
1) ist auch ausreichend für die Diagnose, wenn der Test an Trockenblut oder Fibroblasten vorgenommen wird, wenn das Assay validiert ist.		2) Gensequenzierung anhand von Blutzellen, kann aber auch mit anderen Zellkernen durchgeführt werden.

Im Falle einer fehlenden oder stark reduzierten Enzymaktivität kann die CLN2 Diagnose präzise über einen Bluttest gestellt werden [58]. Leukozyten werden im Allgemeinen gegenüber Fibroblasten präferiert, da die Probenerhebung weniger invasiv ist und die Analyse relativ schnell ohne die Notwendigkeit der Anlage von Zellkulturen möglich ist [44].

Wenn im Rahmen der Gensequenzierung zwei pathologische Mutationen identifiziert worden sind, besteht grundsätzlich nicht die Notwendigkeit, auch die TPP1 Aktivität zu messen, da die Diagnose bereits durch den Gentest bestätigt wird. Die Analyse wird im Allgemeinen durchgeführt anhand von Blutzellen, obwohl Fibroblasten, Speichel bzw. jegliche Probe, die einen Zellkern enthält, als Ausgangsmaterial für die DNA Analyse verwendet werden kann [44].

Eine fehlende oder stark reduzierte Enzymaktivität von TPP1 alleine kann die Diagnose von CLN2 begründen. Die Demonstration eines Enzymmangels von TPP1 bestätigt die Diagnose von CLN2, wenn gleichzeitig die normale Aktivität von Kontrollenzyme gezeigt werden kann [44]. Das PPT1 (Palmitoyl-Protein Thioesterase 1) Enzym stellt ein zweckmäßiges Kontrollenzym dar, da dessen Stabilität weitgehend ähnlich ist zu TPP1 und damit gleichzeitig ein Defekt des CLN1 Gens diagnostisch ausgeschlossen werden kann [44].

Dennoch sollte für die definitive Diagnose von CLN2 beides erhoben werden, sowohl der Nachweis eines TPP1 Mangels als auch die Identifikation der zugrundeliegenden Mutationen auf jedem Allel des TPP1/CLN2 Gens, da die Gentypisierung immer von generellem Interesse ist (Tabelle 3-5) [44, 80].

Die Diagnose kann zusätzlich bestätigt werden durch die elektronenmikroskopische Untersuchung des charakteristischen Speichermaterials, das über Hautbiopsien oder Lymphozyten gewonnen wurde [81]. Die kurvilinearen Einschlusskörper sind charakteristisch für die CLN2 Erkrankung.

Clinical presentation	Necessary diagnostic tests	Possibly affected genes
Newborn With epilepsy and microcephaly	Enzyme testing for cathepsin D (CtsD) (leucocytes fibroblasts)	CtsD deficient: CLN10
Young child (>6months) with developmental or regression and/or newly severe epilepsy of unknown cause	Enzyme testing for PPT1 and TPP1 (dry blood spots; confirmation in leucocytes or fibroblasts)	
	PPT1	PPT1 deficient: CLN1
	TPP1	TPP1 deficient: CLN2
	If PPT1 and TPP1 enzyme normal: Electron microscopic examination (skin biopsy or lymphocytes): If storage material is present: genetic testing.	CLN5, CLN6, CLN7, CLN8, CLN14 (KCTD7)
School child with visual loss and / or dementia and epilepsy	Search for lymphocyte vacuoles (light microscopy of blood smear). If lymphocyte vacuoles are present: genetic testing of the CLN3 gene	CLN3
	If no lymphocyte vacuoles, enzyme testing for PPT1, TPP1 and CtsD (see above)	PPT1 deficient: CLN1, TPP1 deficient: CLN2, CtsD deficient: CLN10
	If PPT1 and TPP1 enzyme normal: Electron microscopic examination (skin biopsy or lymphocytes). If storage material is present: genetic testing.	CLN5, CLN6, CLN7, CLN8, CLN12 (ATP13A2)
Young adult with non-specific mental, motor or behavioral abnormalities.	Enzyme testing for PPT1, TPP1 and CtsD (see above)	PPT1 deficient: CLN1, TPP1 deficient: CLN2, CtsD deficient: CLN10
	If PPT1 and TPP1 enzyme activity is normal: Electron microscopic examination (skin biopsy or lymphocytes). If storage material is present: genetic testing (eventually in special cases even without detection of storage material), consider possible mode of inheritance.	If autosomal dominant:CLN4 (DNAJC5) If autosomal recessive: CLN6, CLN11 (GRN, CLN13 (CTSF)

Abbildung 3-3: Diagnostischer Algorithmus der NCL Erkrankungen [18]

Heutzutage stellt die molekulargenetische Analyse der zugrundeliegenden spezifischen Mutationen die allgemeine Praxis dar, um genotypische / phänotypische Informationen zu dokumentieren [58]. Bis dato sind 140 verschiedene Mutationen des TPP1/CLN2 Gens bekannt, von denen 116 als pathogen beschrieben sind [58]. Die arg208x Nonsense Mutation und die IVS5-1G>C Splicing Mutation sind diejenigen, die am häufigsten vorkommen [1, 46, 60].

CLN2 Krankheitsskalen

Die Krankheitsprogression der CLN2 Erkrankung wurde durch zwei ähnliche klinische Skalen quantifiziert: die Hamburg-Motor-Language (HML)-Skala und die Weill Cornell Medical College (WCMC)-Skala [1, 46, 57].

Beide Skalen haben eine Spannweite von 0 - 12 Punkten und messen krankheitsspezifische klinische, patientenrelevante Funktionen bei Kindern älter als zwei Jahren im Verlauf der Erkrankung. Jede Skala besteht aus vier Dimensionen: bei der Hamburg Skala sind dies die motorische Funktion (Gehfähigkeit), Sprache, visuelle Funktion und Krampfanfälle, bei der WCMC Skala die Gehfähigkeit, Sprache, Myoklonus und selbständige Ernährung. Innerhalb jeder Dimension beider Skalen werden Punkte zwischen 3 bis 0 vergeben, um die jeweilige Funktion altersgerecht zu beschreiben. Eine 3 entspricht einer normalen Funktion, 0 entspricht im Wesentlichen keiner Funktion. Die Skalen verwenden ähnliche Abstufungen, um die vergleichbaren klinischen Dimensionen Motorik und Sprache zu erfassen. Diese Dimensionen sind die Hauptdimensionen zur Messung des neurologischen Funktionsverlustes und sind prognostisch für die Schwere der Erkrankung. Mit den Dimensionen Motorik und Sprache lässt sich ein potenzieller therapeutischer Nutzen am sensitivsten messen und erfassen.

Tabelle 3-6: HML und WCMC – Skalen zur quantitativen Erfassung der Krankheitsaktivität

HML Skala [1]			**WCMC Skala [57]**		
Motorische Fähigkeiten	3	Geht normal	Gang	3	Normal
	2	Häufige Stürze, offensichtliche Ungeschicklichkeit		2	Abweichend (spastisch oder bradykinetisch oder ataxisch), aber in der Lage, selbstständig zu gehen
	1	Kein Gehen ohne Hilfe oder nur Krabbeln		1	Abweichend (spastisch oder bradykinetisch oder ataxisch), benötigt Hilfe
	0	Immobil, meist bettlägerig		0	Nicht gehfähig
Sprache	3	Normal	Sprache	3	Normale Sprache

HML Skala [1]			**WCMC Skala [57]**		
	2	Erkennbar von der Norm abweichend		2	Von der Norm abweichende Sprache mit ungewöhnlicher Artikulation und vermindertem Wortschatz
	1	Schwer verständlich		1	Kaum verständliche Sprache mit schwerer Dysarthrie und nur sehr wenigen verständlichen Worten
	0	Unverständlich oder keine Sprache		0	Nicht verständliche Worte oder keine Sprache
Sehvermögen	3	Erkennt ein gewünschtes Objekt, greift nach diesem	Myoklonus	3	Kein Myoklonus, Chorea/Tremor/ Athetose und Dorsalextension der Zehen („upgoing toes“)
	2	Unkoordiniertes Greifen nach Objekten		2	Eines der Folgenden: Myoklonus, Chorea/Tremor/ Athetose oder Dorsalextension der Zehen („upgoing toes“)
	1	Reagiert auf Licht		1	Zwei der Folgenden: Myoklonus, Chorea/Tremor/ Athetose oder Dorsalextension der Zehen („upgoing toes“)
	0	Keine Reaktion auf visuelle Reize		0	Myoklonus, Chorea/Tremor/Athetose und Dorsalextension der Zehen („upgoing toes“)
Krampfanfälle (Grand mal)	3	Keine Krampfanfälle in drei Monaten	Ernährung	3	Keine Schluckstörung
	2	Ein bis zwei Krampfanfälle in drei Monaten		2	Milde Schluckstörung
	1	Ein Krampfanfall pro Monat		1	Mittelschwere Schluckstörung
	0	Mehr als ein Krampfanfall pro Monat		0	Gastrostomie-Schlauch-abhängig

Obwohl die Gesamtskalen der Hamburg - und WCMC – Skala mit einer Punktzahl von jeweils 0 - 12 wertvolle Einsichten zur Quantifizierung der Krankheitsschwere erlauben, sind damit Einschränkungen verbunden hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse zur Progression der CLN2 Erkrankung. Sowohl die Domäne „Krampfanfälle“ der Hamburg - Skala als auch die Domäne „selbständige Ernährung“ der WCMC - Skala werden durch therapeutische und

pflegerische Maßnahmen beeinflusst. Hier hängen die Ergebnisse von der Wirksamkeit anti-epileptischer Medikamente und deren Dosierung bzw. der Einleitung von Maßnahmen zur künstlichen Ernährung (Sondennahrung) ab, so dass die Messung der Krankheitsprogression durch diese Interventionen beeinflusst werden kann. Aus diesen Gründen wurden diese Dimensionen in der klinischen Studie 190-201 für Cerliponase alfa nicht berücksichtigt. Die 'myoclonus' Subskala der WCMC - Skala misst unfreiwillige Bewegungen und Bewegungsstörungen, die mit der CLN2 Erkrankung assoziiert sind, wie Myoklonus, Dystonie und Pyramidenbahnzeichen. Diese Ereignisse sind jedoch episodisch und schwanken über kurze Zeiträume, zudem ist deren Schweregrad nicht linear mit der Progression der CLN2 Erkrankung assoziiert.

Der Verlust der Sehfähigkeit stellt ein typisches Merkmal von der CLN2 Erkrankung dar. Im Krankheitsverlauf treten Sehstörungen im Allgemeinen später auf als motorische und kognitive Funktionsverluste. Zudem ist derzeit unklar, ob der Visusverlust eher durch zentrale oder periphere Komponenten beeinflusst wird. Daher ist der Einfluss einer zerebralen Therapie mit Cerliponase alfa auf die Entwicklung der Sehfähigkeit unsicher. Aus diesen Gründen wird bei der Betrachtung der Wirksamkeit primär nicht auf diese Subskala abgestellt.

Die WCMC „Gang“ und Hamburg „Motor" Dimension, die beide die Gehfähigkeit und Koordination messen, sind unmittelbar miteinander vergleichbar. Die Dimension "Sprache" der WCMC und Hamburg Skala misst ebenfalls altersspezifische Meilensteine der sprachlichen Entwicklung und sind miteinander vergleichbar. Daher verwendet die primäre Metrik zur Messung der Progression der Erkrankung in den Beobachtungsstudien die Kombination der Subskalen "Motorik" und "Sprache" (HML-Skala) zur Quantifizierung des Krankheitsverlaufs. Die Skala hat eine Spanne von 0 bis 6 - Punkten, bei der jeder Punkt eine patientenrelevante Veränderung darstellt. Eine 6 drückt die vollständige Funktionsfähigkeit beider Dimensionen aus, ein Wert von 0 ist mit keiner Funktion gleichzusetzen.

Die beiden Skalen wurden insbesondere in den klinischen Studien (190-201/202) und der Studie zum natürlichen Verlauf (190-901) eingesetzt, wobei aus technischen Gründen der Wortlaut leicht modifiziert bzw. konkretisiert worden ist. So wurden Ankerpunkte (Ereignisse) definiert, die mit jedem Punkt auf der Skala verbunden sind, um eine Vergleichbarkeit über die verschiedenen Studienzentren zu gewährleisten [82].

In den klinischen Studien 190-201/202 wurde eine (leicht modifizierte) Version der Hamburg-Motor-Language Skala (HML-Skala) verwendet, die die beschriebenen Dimensionen der Gehfähigkeit und der Sprache umfasst („ML-Skala“ oder „CLN2 rating scale of motor language function“). Die Skala wurde in einem gemeinsamen Diskussionsprozess der Experten des Weill Cornell Hospitals und der Universitätsklinik Hamburg entwickelt, um eine bestmögliche Operationalisierung der klinischen, patientenrelevanten Meilensteine zur Beschreibung der Krankheitsprogression zu erreichen. Als Konsequenz wurden die Kategorien Gehfähigkeit und sprachliche Funktion im Unterschied zu den ursprünglichen Ausprägungen leicht modifiziert, so dass die internationale Vergleichbarkeit und Standardisierung für die an der Studie beteiligten Studienzentren sichergestellt werden konnte. Die Skalen wurden daher auf ihre Zuverlässigkeit und Validität überprüft [82].

Der Vergleich der Skalen der zwischen den Studien von Steinfeld (2002), Worgall (2007) und den BioMarin Studien 190-201/202 in Bezug auf die Dimensionen Gehfähigkeit (motorische Funktion) und sprachliche Funktion zeigt nur geringe Unterschiede der aktuellen Operationalisierung im Vergleich zu den früheren Studien) (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Vergleich der Merkmalsausprägungen der HML Skala mit der ML Skala („Motor“ und „Language”)

HML-Skala [1]			**ML-Skala [83]**
Motorische Fähigkeiten (Hamburg)	3	Geht normal[1]	Weitgehend normaler Gang. Keine auffällige Ataxie, keine krankheitsbedingten Stürze.
	2	Häufige Stürze, offensichtliche Ungeschicklichkeit	Selbständiges Gehen, gekennzeichnet durch die Fähigkeit, ≥10 Schritte ohne Hilfe zu gehen. Offensichtliche Unsicherheit und gelegentliche Stürze
	1	Kein Gehen ohne Hilfe oder nur Krabbeln	Benötigt externe Hilfe zum Gehen oder kann nur Kriechen
	0	Immobil, meist bettlägerig	Kann nicht länger gehen oder kriechen
Sprachver-mögen(Hamburg)	3	Normal (individuell beste Leistung)[2]	Augenscheinlich normale Sprache. Verständlich und weitgehend altersadäquat. Noch keine Verschlechterung festzustellen.
	2	Erkennbar von der Norm abweichend	Sprache hat sich verschlechtert, von der Norm abweichend (schlechter als die individuell beste Leistung)[3]
	1	Schwer verständlich	Schwer verständlich. Nur wenige verständliche Worte.
	0	Unverständlich oder keine Sprache	Keine verständlichen Worte oder Vokalisation

[1] Bei einigen Kindern war die motorische Entwicklung nie altersadäquat.

[2] Bei einigen Kindern war die Sprachentwicklung nie altersadäquat. In diesen Fällen wurde die beste Leistung, die jemals erreicht wurde, als Ausgangspunkt mit Drei bewertet. Wenn Sprache erkennbar schlechter wurde, wurde ein Score von Zwei vergeben.

[3] Einige verständliche Worte; ist in der Lage, kurze Sätze zu bilden, um Begriffe, Wünsche oder Bedürfnisse zu artikulieren. Der Score beschreibt eine deutliche Verschlechterung bezogen auf die früheren Fähigkeiten (d.h. des bislang besten Ergebnisses des Kindes). Ob sich der Zustand des Kindes verschlechtert hat, kann nur durch Befragung der Eltern geklärt werden.

Bereits vor Beginn der Studie 190-201 hat BioMarin mit dem Universitätsklinikum in Hamburg-Eppendorf zusammengearbeitet, um die empirischen Analysen zum natürlichen Verlauf der CLN2 Erkrankung aus den Originalstudien von Steinfeld (2002) und Worgall (2007) zu bestätigen und zu erweitern.[1, 57] In die Analyse wurden Patienten aus zwei großen Kohorten in Hamburg (n=30; 29 ausgewertet, Längsschnittdaten) bzw. New York (n=49, Querschnittsdaten; WCMC) eingeschlossen [84]. Das Ziel der Studie bestand darin, den klinischen Verlauf der Krankheitsprogression von CLN2 mittels der Hamburg Motor und Language Skala (HML Skala) zu untersuchen. Gleichzeitig wurde aus diese Studie die Progressionsrate auf der HML Skala bestimmt.

Die Kohorte aus der Steinfeld (2002) - Studie wurde auf 30 Patienten mit genotypisch nachgewiesener CLN2 erweitert. Der Krankheitsverlauf wurde für diese Patienten entsprechend der klinischen Bewertungsskala von Steinfeld et al. (2002) quantitativ erfasst [1]. Die Ergebnisse der Hamburger Kohorte werden durch Querschnittsdaten der WCMC-Kohorte (n=49) ergänzt. Bei der WCMC-Kohorte handelt es sich um die Screening-Daten aus zwei klinischen Studien (Kohorte 1 und 2). Mithilfe der Daten aus Hamburg wird geklärt, wann die Erkrankung klinisch in Erscheinung tritt, wie schnell die Erkrankung voranschreitet und in welchem Alter Symptome auftreten bzw. die Diagnose gestellt wird. Die WCMC-Kohorte liefert quantitative Querschnittsdaten zum Vergleich.

Der klinische Verlauf der Erkrankung wurde mittels der Hamburg- und der WCMC CLN2-Bewertungsskalen quantifiziert, die jeweils aus vier Domänen bestehen (Tabelle 3-6). Die ML-Subskala (0-6 Punkte), die sowohl mit der Hamburg- als mit der WCMC-Skala erhoben werden, lassen einen Vergleich der Kohorten zu.

Bei der Kohorte aus Hamburg handelt es sich um die bislang umfangreichste Längsuntersuchung des klinischen Phänotyps unter Einsatz einer klinischen Bewertungsskala. Zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und der Diagnose CLN2 vergeht oft eine beträchtliche Zeit. Bei den Daten, die sich auf den Zeitraum vor Diagnose der CLN2 beziehen, handelt es sich um retrospektive Angaben, während die meisten Werte nach Diagnosestellung bei den Patienten aus Hamburg tatsächlich gemessen wurden; bei der Analyse wurde nicht zwischen diesen Datensätzen unterschieden. Die retrospektiven Daten werden als valide eingeschätzt, da jede Punktänderung auf der HML-Skala einen klinischen „Meilenstein“ darstellt, an den sich die Eltern oder Betreuer gut erinnern dürften.

Die WCMC-Daten bestanden in der Regel aus nur einem Messwert oder gelegentlich zwei Werten, die kurz hinter einander erhoben worden waren. Bei Patienten mit zwei Werten wurde nur die erste Beobachtung analysiert. Bei den Patienten der WCMC-Kohorte 1 (n=31/49) wurde der Mittelwert aus drei unabhängigen Bewertungen gebildet.

Um die Rate der Krankheitsprogression abzuschätzen, wurden in der Primäranalyse der HML-Skala (0-6 Punkte) zwei Methoden eingesetzt: (1) Neigung („Slope“) der Linie zwischen dem Beginn und Ende der progressiven („decline“) Phase und (2) Neigung („Slope“), ermittelt durch lineare Regression über alle Messungen während der Phase der Progression („decline“). Der Datensatz aus Hamburg enthielt ein eineiiges Zwillingspaar mit identischen Daten und nur einer der Zwillinge wurde in die Analyse aufgenommen, was zu einer Stichprobengröße von 29 Patienten führte.

Die WCMC-Kohorte bestand aus 49 Patienten mit bestätigter CLN2 und umfasst klinische sowie MRT-Daten. Nahezu alle Patienten waren kaukasischer Herkunft (n=44/49, 90 %; Daten nur für die WCMC-Kohorte vorhanden) und die Mehrzahl war männlich (n=38/79, 48 %). Die Mutationen c.622C>T und c.509-1G>C waren die häufigsten Krankheitsallele (66 % bzw. 45 % Hamburg-Kohorte). Bei nur 14 % der Patienten aus Hamburg wurde keines der häufigen Krankheitsallele nachgewiesen und bei 31 % andere Mutationen. Erste klinische Symptome traten im Alter von 12 - 53 Monaten (n=21 mit Daten aus Hamburg) und im Mittel 34,8

Monaten (entsprechend etwa drei Jahre) auf. Der Interquartilsabstand (25igste bis 75igste Perzentile) schwankte zwischen 30 (2,5 Jahre) und 40 Monaten (etwa 3,5 Jahre). In Anbetracht des mittleren Alters bei Auftreten erster Symptome (35 Monate) und der Diagnosestellung (63 Monate), vergingen zwischen den ersten Symptomen und der Diagnose CLN2 fast 2,5 Jahre (28 Monate). Bei 22 Patienten aus Hamburg mit entsprechenden Daten stellten Krampfanfälle (73%), Sprachprobleme (59%) und motorische Störungen (45%) die häufigsten klinischen Erstmanifestationen dar.

Die Progressionsrate, gemessen auf der HML-Skala (0 - 6 Punkte), wurde bei den Patienten aus Hamburg (n=29) unter Einsatz von zwei verschiedenen Methoden geschätzt:

- Die Slope-Analyse (berechnet aus der Linie zwischen zwei Punkten) ergab eine mittlere (SD) Progressionsrate von -2,89 (1,36) Punkten/Jahr (Bereich -6,3, -1,0).

- Berechnet als lineare Regression betrug die mittlere (SD) Progressionsrate -2,18 (1,07) Punkte/Jahr (Bereich -4,8, -0,2).

Die Longitudinaldaten aus Hamburg (HML-Summenscore, n=29) und der WCMC-Kohorten (Kohorte 1, WCMC Gang/Sprache-Summenscore, n=31; Kohorte 2, Hamburg-Score, n=18) wurden graphisch übereinander projiziert, um den Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Schweregrad bei zwei unabhängigen Patientenkohorten zu untersuchen. Die meisten Werte des WCMC lagen innerhalb des Interquartil-Bereichs der Kohorte aus Hamburg.

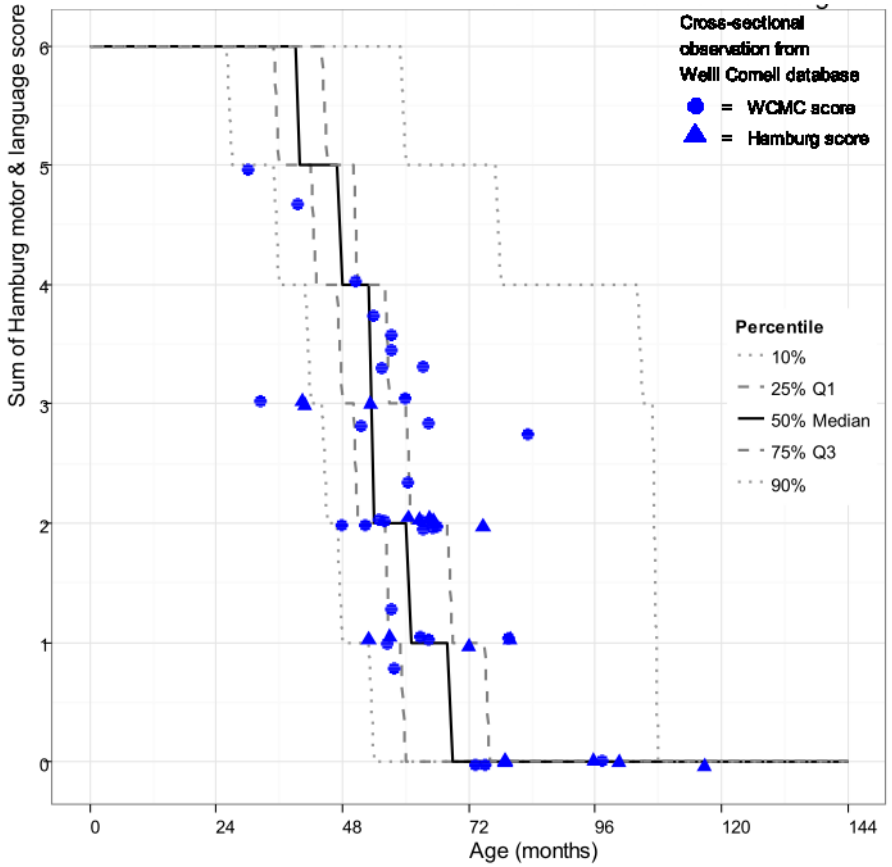


Abbildung 3-4: Summenscore der kombinierten motorischen Skala und Sprachskala in unabhängigen Patienten-Kohorten, gemessen mittels unterschiedlicher Instrumente: WCMC-Kohorten und Hamburg Kohorte [45]

Bei Patienten der WCMC Kohorte 1 (n=31) wurde der WCMC-Summenscore durch drei Personen unabhängig voneinander bewertet (Kreise), während bei WCMC Kohorte 2 (n=18) der Hamburg-Score erhoben wurde (Dreiecke).

Für die Hamburg Population aus dem DEM-CHILD Register sind der Verlauf des Medians und die Perzentile dargestellt (Abbildung 3-4)

Natural History Study 190-901: Figure 9.3.1 [84]

Diese Daten zeigen bei zwei großen, unabhängigen Patientenhorten und unter Einsatz von zwei sehr ähnlichen Erhebungsinstrumenten einen auffällig ähnlichen Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Alter der Patienten.

Nach Auftreten erster Symptome (meist Krampfanfälle in 73% der Fälle) ist der weitere Krankheitsverlauf durch rasch voranschreitende, neurologische Defizite gekennzeichnet und entspricht dem gut bekannten, klassisch spät-infantilen Phänotyp. Nach Ausbruch der Erkrankung verschlechterte sich der HML-Score jährlich um 2,2 Punkte. Obwohl es sehr wenige Ausreißer gibt, schreitet die Erkrankung bei den meisten Patienten innerhalb von drei Jahren nach Beginn der „Decline“-Phase nahezu deterministisch von weitgehend normalen Ausgangswerten (Wert von 6) bis zum nahezu vollständigen Funktionsverlust (Wert von 0)

voran. Der Krankheitsverlauf der Patienten aus Hamburg (Längsschnittdaten) war demjenigen der unabhängigen WCMC-Kohorte (Querschnittsdaten) sehr ähnlich.

Es zeigt sich, dass die Rate des Verlustes der motorischen und sprachlichen Funktionen und das Alter, indem dieser Verlust auftritt, wie von Nickel (2016) berichtet, nahezu vollständig konsistent ist mit den Ergebnissen einer früheren Studie, die ebenfalls den Verlust der motorischen und sprachlichen Funktion gemessen von CLN2 Patienten untersucht hat [1]. Es kann festgestellt werden, dass der durchschnittliche Verlust der CLN2 Patienten auf der Motor-Language-Skala ca. 2,1 Punkte pro Jahr beträgt.[46]

Steinfeld (2002) hatte in seiner Studie longitudinale Daten von 16 deutschen und schweizer Patienten der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf berichtet, die die beiden häufigen Mutationen c.622C>T (R208X) und c.509-1G>C aufwiesen [1]. In dieser Studie hat sich ebenfalls gezeigt:

- Die motorische Funktion und die sprachliche Funktion veränderten sich ähnlich. Der Median zeigt eine rasch fortschreitende Abnahme der Funktionen auf diesen beiden Domänen ab einem Alter von ca. 3 Jahren, mit einem vollständigen Verlust der Funktionen im Alter ab ca. 5 Jahren.

- Es gab nur eine geringe Variation der Patienten hinsichtlich der Abnahme der motorischen und sprachlichen Funktion über die Beobachtungszeit. So wurde in dieser Studie der vollständige Verlust der motorischen Funktion im Alter zwischen 3,75 und 6 Jahren (5. / 95. Perzentil) beobachtet, der vollständige Verlust der Sprache trat zwischen 3,5 und 5,5 Jahren auf (5. / 95. Perzentil).

Alle historischen Untersuchungen zeigen ein konsistentes Muster des Krankheitsverlaufs der CLN2 Erkrankung. Die psychomotorischen Fähigkeiten gehen innerhalb von nur 2,5 Jahren vollständig verloren, bei einem Krankheitsbeginn zwischen 2 – 4 Jahren.

Veränderungen der zerebralen Systems

Der Mangel an TPP1 führt zu einem neuronalen Zellverlust bei der CLN2 Erkrankung, die mit einem Verlust an grauer Gehirnsubstanz assoziiert ist [57]. Zeichen einer kortikalen Atrophie des Gehirns wurden im kranialen MRT (Magnet-Resonanz-Tomografie) von CLN2 Patienten beobachtet. In den frühen Stadien der Erkrankung ist häufig die zerebrale Kleinhirnmitte (Vermis) zuerst betroffen [71].

Die typischen klinischen Symptome der CLN2 sind auf neuronale degenerative Prozesse zurückzuführen, die in einer Hirnatrophie resultieren. MRT Studien der LINCL haben gezeigt, dass mit der Krankheitsprogression eine kortikale Atrophie und ein Volumenverlust des ZNS einhergehen. Darüber hinaus wurde schwerwiegende zerebrale Atrophie verbunden mit einem

Verlust kortikaler Neuronen, Axons sowie dem Myelin der weißen Substanz beobachtet [85]. Die Magnet-Resonanz-Spektroskopie hat gezeigt, dass die metabolischen N-Acetylaspartat/Kreatinin-Ratios (NAA/Cr) sinken und erhöhte Myo-Inositol/Kreatin-Ratios im Vergleich zu gesunden Kindern festzustellen sind [86]. Gleichzeitig sind ein erhöhtes ventrikuläres Volumen und erhöhte scheinbar Diffusionskoeffizient Werte (ADC - apparent diffusion coefficient) mit der Erkrankung assoziiert [57, 87].

In einer neueren Untersuchung von Dyke (2013) wurden 5 verschiedene Parameter zur quantitativen Analyse der Hirn-Morphometrie und des Metabolismus bei 23 CLN2 Patienten unterschiedlichen Alters untersucht, die sich alle signifikant mit der Krankheitsprogression verändern und deutliche Unterschiede zur gesunden Kindern aufweisen [88]. Daraus wird ein Vorschlag für einen kombinierten Endpunkt zur Messung der Krankheitsprogression abgeleitet, der im Unterschied zu klinischen Skalen den Vorteil aufweist, auch dann noch Veränderungen zu erfassen, wenn die Progression bei den Patienten bereits weit fortgeschritten ist [88].

Löbel (2016) hat eine longitudinale Studie zur Bewertung von MRT Volumenänderungen bei CLN2 Patienten im Verhältnis zum Alter und Krankheitsprogression durchgeführt [64, 89]. In die Studie eingeschlossen waren 13 Patienten, die zwischen 2008 und 2013 beobachtet worden sind. Die klinische Entwicklung der Patienten wurde anhand der Hamburg Skala bezogen auf die Dimensionen Motorik, Sprache und Visusverlust ausgewertet [1, 64]. Alle Patienten, für die longitudinale Scores vorlagen, zeigten den typischen deterministischen Krankheitsverlauf, mit einem Verlust der physischen, kognitiven und visuellen Fähigkeiten im Alter zwischen 4 und 7,5 Jahren. Bei einem Patienten wurde aufgrund des Genotyps eine spätere, juvenile Form der CLN2 angenommen [64, 90, 91].

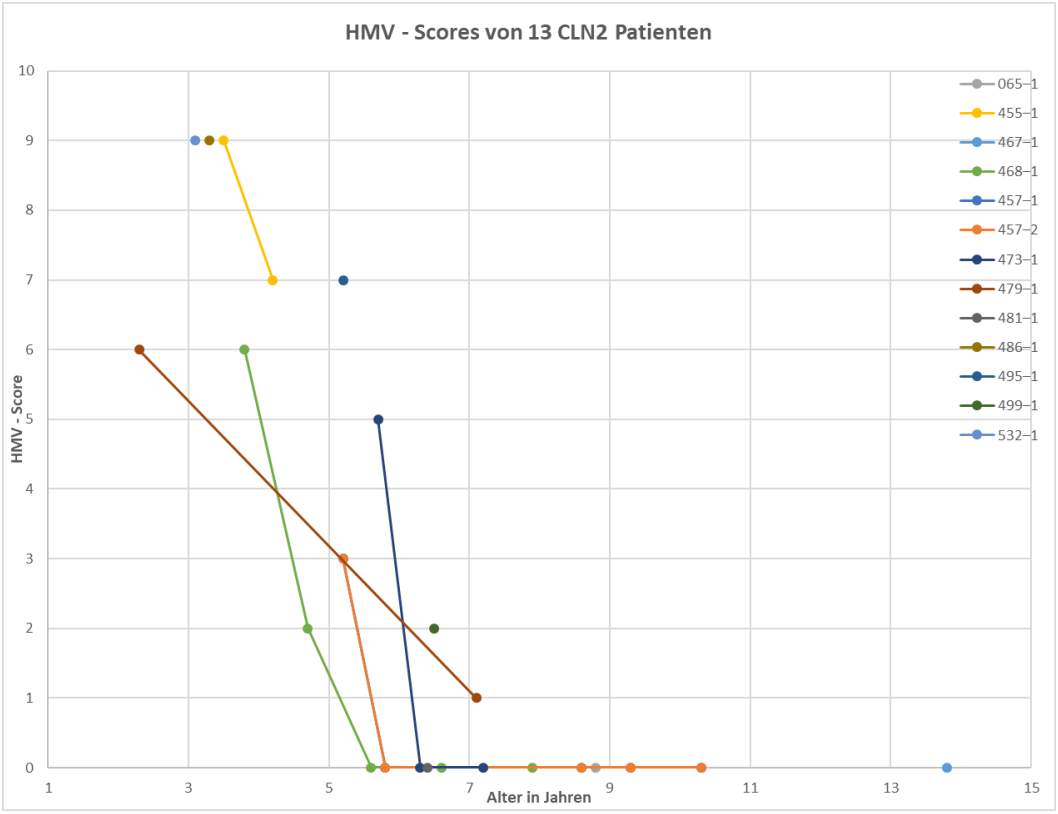
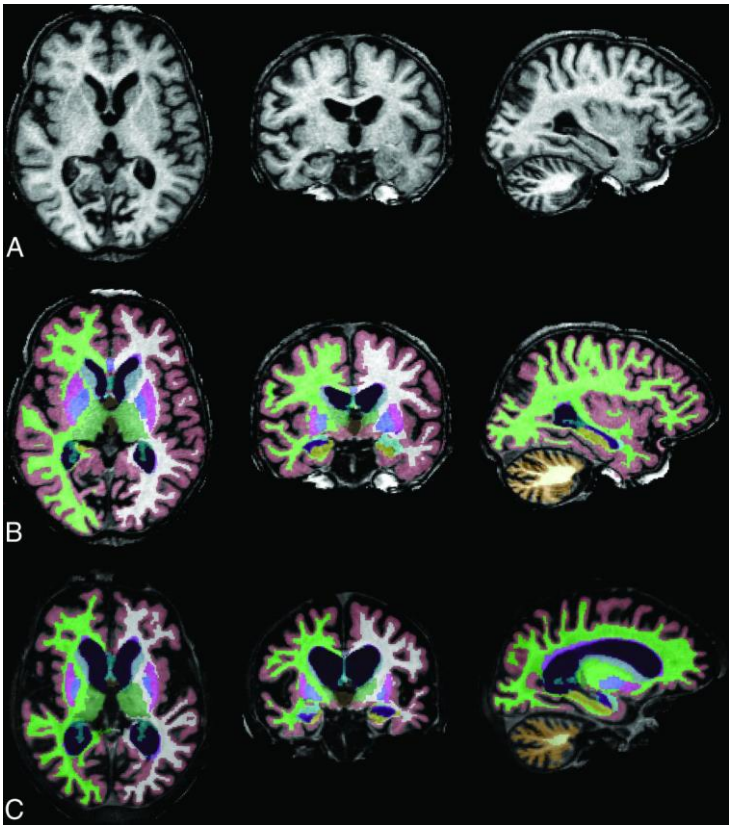


Abbildung 3-5: Longitudinale klinische Entwicklung von CLN2 Patienten auf der Motor-Language-Vision Skala [64]

Eigene Darstellung nach Löbel 2016 [64]

Das MRT zeigt einen starken Verlust des supertentorialen und infratentorialen Hirnvolumens. Das Volumen der supratentorialen grauen Substanz, basalen Ganglia / Thalamus, der zerebralen grauen Substanz und der zerebralen weißen Substanz hat in Abhängigkeit des Alters der Patienten stark abgenommen. Die Größe der lateralen Ventrikel hat demgegenüber zugenommen. Die Korrelation der Daten zum Hirnvolumen aller Regionen waren statistisch hoch signifikant im Verhältnis zum Alter und zum klinischen Score, mit Ausnahme der Regionen der weißen Substanz im Verhältnis zum klinischen Score. Der höchste Wert zeigte sich bei der supratentorialen kortikalen grauen Substanz ($r=-0,913$; $P<0,001$) in Abhängigkeit vom Alter und vom klinischen Score ($r=0,862$; $p<0,001$). Bei Patienten mit einem klinischen Score unterhalb von 4 und einem höheren Alter waren die Ergebnisse weniger stark assoziiert [64].



Baseline 3D-T1-weighted MPRAGE images in axial, coronal, and sagittal planes (left to right) of patient 457-1 (A), segmented brain volumes (B), and segmented brain volumes 4 years later (C).

Abbildung 3-6: MRT eines CLN2 Patienten mit progressiver zerebraler Atrophie [64]

Die MRT Untersuchungen von CLN2 Patienten zeigen typische degenerative Veränderungen des zentralen Nervensystems mit einer Abnahme der grauen und weißen Substanz. Die Hirnflüssigkeit nimmt entsprechend zu [88]. Die massiven Veränderungen gehen einher mit den klinischen Symptomen und sind korreliert mit dem Alter der Patienten. Selbst CLN2 Patienten mit einem späteren Beginn weisen einen dramatischen Krankheitsverlauf auf. Der Mangel an TPP1 führt insofern zu einer progressiven Hirnatrophie, die verantwortlich ist für den Verlust der psychomotorischen und visuellen Funktionen der Patienten.

Typischerweise geht CLN2 mit einem Verlust der grauen Gehirnsubstanz einher [57]. Es finden sich bei CLN2 im kraniellen MRT Zeichen einer kortikalen Hirnatrophie, wobei häufig im Frühstadium der Kleinhirnwurm am deutlichsten betroffen ist [92].

Lebensqualität

Eine systematische Literaturrecherche aus dem Jahr 2016 hat keine Ergebnisse hervorgebracht, die die Lebensqualität von Patienten mit CLN2 Erkrankung untersuchen [93]. Die

Beschreibung der Lebensqualität von Patienten mit CLN2 stößt auf erhebliche Schwierigkeiten, die sich einerseits aus dem jungen Alter der Patienten ergeben, andererseits aus der Tatsache, dass die Kinder im Krankheitsverlauf ihre Sprache und kognitiven Fähigkeiten verlieren. Untersuchungen zur Lebensqualität können sich daher nur auf die Befragung der Eltern der betroffenen Kinder stützen.

Zur Belastung der Familien von Kindern mit CLN2 wurde eine Befragung in Deutschland und Großbritannien durchgeführt. Teilnehmer waren 19 Eltern, zehn Pflegekräfte, zwei erwachsene Geschwister und zwei jüngere Geschwisterkinder aus 19 verschiedenen Familien mit Kindern in verschiedenen Stadien der Erkrankung. Die Familien berichteten, dass die Diagnosestellung frustrierend lange - bis zu zwei Jahren – dauerte. Die Kinder erhielten eine Vielzahl an Medikamenten zum Management der Symptome, die Krampfanfälle, Sekretionen, Zuckungen / Dystonie, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, und Probleme mit der Mobilität der Sehfähigkeit und Kommunikation umfassten. Die Kinder besuchten Sonderschulen, mit einer eins-zu-eins-Betreuung. Eltern berichteten, dass sie im Durchschnitt 96 Wochenstunden für die Betreuung aufwendeten und nicht mehr als fünf Stunden Schlaf pro Nacht hätten. Die finanzielle Belastung der Familien durch reduzierte Beschäftigung und Kosten für behindertengerechte Ausstattung der Wohnung und des Autos wurde als sehr hoch empfunden [94].

Die Lebensqualität der CLN2 Patienten wurde ebenfalls in der pivotalen Studie 190-201, die mit Cerliponase alfa behandelt worden sind, anhand von drei unterschiedlichen Instrumenten erhoben. Hier zeigte sich bei allen verwendeten Instrumenten eine Verbesserung der Lebensqualitätswerte gegenüber den Baseline-Werten. Ein Vergleich mit der historischen Kontrollpopulation war nicht möglich, da für diese Patienten keine Befragungen zur Lebensqualität durchgeführt worden sind.

- PedsQL Generic Core Scale, Parent Report for Toddlers [95-97]: In der einarmigen pivotalen Studie hat sich die Lebensqualität gemessen mit dem PedsQL zwischen Baseline (durchschnittlicher Score: 60.7) und der stabilen Dosisperiode zu Woche 49 (durchschnittlicher Score: 63.3) um durchschnittlich 2.6 (SD 12.16) Punkte in der ITT Population verbessert. Dies bedeutet eine Verbesserung von ca. 4.3% gegenüber Baseline.

- PedsQL Family Impact Module [98]: das Familien-Einfluss-Modul des PedQL zeigte in der Studie 190-201 eine durchschnittliche Verbesserung um 3,7 (SD 19.04) Punkte in der ITT Population zwischen Baseline (durchschnittlicher Score: 61.4) und Woche 49 (durchschnittlicher Score: 65.1), was eine Verbesserung um ca. 6.0 % bedeutet.

- CLN2 Disease-based QoL [99]: das krankheitsbasierte Lebensqualitätsinstrument “CLN2 disease based QoL wurde von BioMarin spezifisch für die Untersuchung der CLN2 Erkrankung entwickelt. Dieses Instrument zeigt einen Anstieg von 8,1 (SD (14,33) Punkten der ITT Population zwischen Baseline (durchschnittlicher Score 74,2) und Woche 49 (durchschnittlicher Score 81,9). Die bedeutet eine prozentuale Verbesserung der Lebensqualitätswerte um ca. 10,9% nach einem Jahr Behandlung mit Cerliponase alfa.

Insgesamt zeigen alle in der Studie 190-201 verwendeten Lebensqualitätsinstrumente eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach einer einjährigen Behandlung mit Cerliponase alfa. Diese Ergebnisse sind insofern bemerkenswert, als sich die Lebensqualität der behandelten Patienten unter Therapie – trotz des invasiven Eingriffs und der regelmäßigen zweiwöchentlichen Infusionen - nicht nur nicht verschlechtert, sondern leicht verbessert hat. Die Ergebnisse korrelieren mit der klinischen Wirksamkeit von Cerliponase alfa, die für 65 % der behandelten Patienten einen stabilen Score auf der ML Bewertungsskala zeigt; 87 % der behandelten Patienten haben sich innerhalb eines Jahres nicht um mehr als 2 Punkte auf der Skala verschlechtert. In einige Fällen konnten sogar Verbesserungen auf ML Bewertungsskala beobachtet werden [100]. Die positiven klinischen Ergebnisse haben offenbar einen positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zielpopulation

Die Zielpopulation für Cerliponase alfa wird durch das zugelassene Anwendungsgebiet definiert. Cerliponase alfa (Brineura®) ist angezeigt zur „Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet“ [101]. Aufgrund der fehlenden therapeutischen Alternativen zur Behandlung der CLN2 Erkrankung wird die gesamte Population der CLN2 Patienten als Zielpopulation angesehen. Da die Erkrankung bereits beginnt, auch wenn noch keine Symptome erkennbar sind, und in der Folge sehr schnell fortschreitet, wird seitens der EMA empfohlen, Patienten so früh wie möglich zu therapieren [3, 101]. Die EMA schließt Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Krankheitsverlust mit komplettem Verlust der psychomotorischen Fähigkeiten jedoch von der Behandlung mit Cerliponase alfa aus, sondern macht die Behandlung von der klinischen Nutzen-Risikoabwägung im Einzelfall abhängig [101].

Das Anwendungsgebiet von Cerliponase alfa bezieht sich auf alle Genotypen und ist unabhängig vom Alter, Geschlecht oder der phänotypischen Ausprägung der Patienten.

In historischen Studien wurde ein homogener Krankheitsverlauf bei den CLN2 Patienten beobachtet, die zu einem großen Anteil eine der für Deutschland typischen Mutationen zeigten [1, 45, 46, 49, 83]. In der Studie von Kousi (2012) wiesen 89 % der Patienten mindestens eine der für CLN2 typischen Mutationen auf [91]. Dies wird durch eine spanische und eine italienische Studie bestätigt [51, 55]. Ein gleiches Bild zeigt sich bei den Patienten des DEM-Child Registers, in dem 83 % der Patienten mindestens eine der beiden typischen Mutationen haben [46].

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Cerliponase alfa wurden Kinder im Durchschnittsalter von 4,7 Jahren unter anderem in einem paarweisen Vergleich mit einer historischen Population verglichen. Diese Vorgehensweise standardisiert beide Populationen nach den Baseline-Kriterien Alter sowie dem funktionalen Score auf der CLN2 Rating Skala (Motor und

Language), so dass potentielle Unterschiede zwischen den Populationen entsprechend diesen Kriterien ausgeschlossen werden.

Tabelle 3-8: Baseline Charakteristika der Populationen des paarweisen Vergleichs der Studien 190-201/202 und 190-901 supplemental report

	190-901 (n = 22)	**190-201/202 (n = 22)**
Age at Enrolment in 190-201 (years)		
Mean (SD)	4.7 (0.77)	4.7 (0.93)
Median	4.7	4.7
Min, max	3.5, 6.8	3.6, 7.7
Sex		
F	5 (23 %)	13 (59 %)
M	16 (73 %)	9 (41 %)
Missing	1 (5 %)	0
Baseline Motor-Language/Hamburg-Motor-Language Score		
6	2 (9 %)	2 (9 %)
5	2 (9 %)	2 (9 %)
4	5 (23 %)	5 (23 %)
3	10 (45 %)	10 (45 %)
2	2 (9 %)	2 (9 %)
1	1 (5 %)	1 (5 %)
Genotype		
c.622C>T x2	7 (32 %)	5 (23 %)
c.509-1G>C x2	2 (9 %)	2 (9 %)
c.622C>T, c.509-1G>C	5 (23 %)	2 (9 %)
c.622C>T, other	1 (5 %)	4 (18 %)
c.622C>T, missing	1 (5 %)	0
c.509-1G>C, other	2 (9 %)	3 (14 %)
Other x2	4 (18 %)	6 (27 %)

In der klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass keine signifikanten Unterschiede zu Baseline in Bezug auf Geschlecht, Alter, Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, Zeitpunkt der Diagnose, Genotyp sowie CLN2 Rating Score vorlagen. Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich Prävalenz oder Krankheitsverlauf konnten bislang nicht beobachtet werden.

Während die ersten Symptome der Erkrankung zwischen 2 - 4 Jahren mit einer gewissen Varianz auftreten, beschränken sich genotypische Unterschiede auf wenige seltene Fälle, die in der Literatur beschrieben worden sind. Am häufigsten wurden genotypische und phänotypische

Unterschiede aus anderen Regionen, insbesondere Südamerika, berichtet. Unabhängig von den zugrundeliegenden Mutationen und der phänotypischen Ausprägung im Einzelfall besteht für alle Patienten mit TPP1-Mangel ein hoher medizinischer Behandlungsbedarf. Cerliponase alfa ist auch für diese Behandlung dieser selten auftretenden Patienten zugelassen.

Die Zielpopulation umfasst daher alle Patienten mit nachgewiesenem TPP1-Mangel. Die EMA empfiehlt explizit, die betroffenen Kinder so früh wie möglich zu behandeln, um irreversible Schädigungen des Gehirns zu vermeiden und aufgrund der rapiden Krankheitsprogression. Die Behandlung älterer Patienten im fortgeschrittenen Stadium in einem palliativen Setting wird von der Zulassung umfasst; eine Einzelfallabwägung des Nutzens und der Risiken der Therapie soll vorgenommen werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Behandlung der CLN2 Erkrankung – wie auch alle anderen NCL Erkrankungen – existiert keine zugelassene Therapie [3, 43]. Insofern besteht ein hoher medizinischer Bedarf nach einer krankheitsmodifizierenden oder kausalen Therapie zur Behandlung des genetisch bedingten TPP1 Mangels.

Als lysosomale Speichererkrankung (LSD), besteht eine potentielle Behandlungsmöglichkeit in der Enzymersatztherapie, die sich in anderen lysosomalen Speichererkrankungen als wirksam erwiesen hat [4]. Das größte Hindernis einer systemischen Enzymersatztherapie bei lysosomalen Erkrankungen des zentralen Nervensystems besteht in der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke in therapeutisch wirksamen Mengen [102]. Daher stellt die Anwendung von Cerliponase alfa in Form einer intracerebroventrikulären Infusion direkt in die Cerebrospinalflüssigkeit einen innovativen Ansatz dar, um die überwiegend neuronale CLN2 Erkrankung zu behandeln [103, 104].

Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit CLN2 beschränken sich aktuell auf die Behandlung der Symptome, insbesondere der mit der Epilepsie verbundenen Anfälle und Krämpfe. Die Therapie der CLN2 ist primär eine palliative Therapie. Theoretische Ansätze einer kausalen Therapie sind mit der Gentherapie und der Stammzelltherapie entwickelt

worden, stehen aber zum heutigen Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung. Eine Phase I Studie zur Gentherapie aus dem Jahr 2008 wurde nicht weiterverfolgt [105].

Obwohl keine Leitlinie zur Behandlung und zum Management von CLN2 existiert [93], wurde im Jahr 2016 erstmalig eine Expertenmeinung zum Management dieser äußerst seltenen Erkrankung entwickelt und veröffentlicht [43]. In dieser Experten-Leitlinie werden vier Bereiche des Managements der Erkrankung beschrieben:

- Medizinische Behandlung, inklusive der Arzneimitteltherapie,
- Lebensqualität der Kinder und Familien,
- Unterstützung der Familien,
- Palliative Versorgung.

Die Maßnahmen zielen darauf ab, die physischen und mentalen Funktionen der betroffenen Kinder so lange wie möglich zu erhalten, um deren Lebensqualität und soziale Partizipation zu erhalten. Mit fortschreitender Krankheitsprogression liegt der Fokus stärker auf der multidisziplinären Unterstützung und Versorgung, um ein Minimum an Lebensqualität trotz des Verlustes der funktionalen Fähigkeiten zu ermöglichen. Die psychosoziale Unterstützung der Kinder und der Familien, auch im Hinblick auf die palliative Versorgung, hat dabei die höchste Bedeutung.

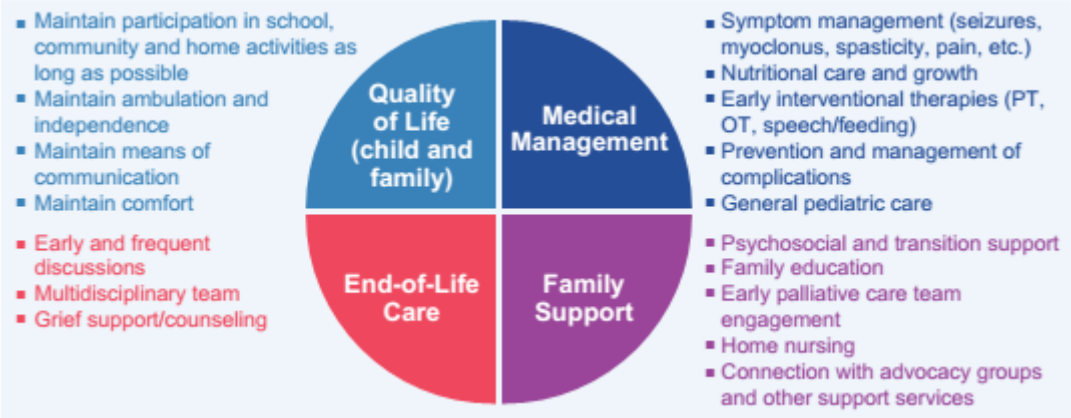


Abbildung 3-7: Kernbereiche für das Management der CLN2 Erkrankung [43]

Symptomatische Therapien

Zur symptomatischen Behandlung der CLN2 Erkrankung werden eine Vielzahl von Medikamenten eingesetzt. Die Mehrzahl der Patienten benötigt antiepileptische Arzneimittel und Muskelrelaxantien zur Behandlung der Krampfanfälle und Bewegungsstörungen. Zur Behandlung von Schmerzen werden Analgetika eingesetzt, Sektretionen werden mit entsprechenden Anti-Muskarinika eingesetzt [43]. Neben der Arzneimitteltherapie werden

Heil- und Hilfsmittel zum Erhalt der Gehfähigkeit und kognitiven Funktionen eingesetzt. In einer Erhebung in Großbritannien und Deutschland zur Versorgungssituation von CLN2 Patienten, äußerten die Pflegepersonen, das seine Vielzahl unterschiedlicher Arzneimittel und Maßnahmen eingesetzt werden, um die mit der Erkrankung verbundenen Symptome, wie Krämpfe, Sekretionen, Zuckungen, Dystonie, Schmerzen, Verhaltensänderungen, Schlafprobleme, Mobilitätsschwierigkeiten, Sehstörungen und Kommunikationsprobleme zu managen [94].

Nach der Diagnose der CLN2 Erkrankung besteht derzeit nur die Möglichkeit, einer symptomatischen und anschließend palliativen Therapie. Die palliative Versorgung stellt eine Herausforderung dar, da die Erkrankung mit vielfältigen Symptomen einhergeht, die unterschiedliche Organsysteme betreffen. Darüber hinaus werden die Behandlungsmöglichkeiten dadurch kompliziert, dass die betroffenen Kinder nicht in der Lage sind zu kommunizieren und häufig auch schwerwiegende Sehstörungen haben [15].

Die Experten sind sich einig, dass eine vollständige Vermeidung von Krampfanfällen kein realistisches Ziel in der Behandlung von CLN2 Patienten darstellt. Vielmehr geht es darum, den Einfluss der Krämpfe auf das Wohlbefinden der Patienten zu minimieren [43]. Der Einsatz antiepileptischer Arzneimittel zielt darauf ab, die schweren und lebensbedrohlichen Krampfanfälle zu kontrollieren und die körperliche Funktionsfähigkeit zu stabilisieren bei Vermeidung starker Nebenwirkungen, insbesondere Sedierung. Worgall (2007) berichtet, dass alle Patienten in seiner Studie Antiepileptika erhielten [57]. Mit Fortschreiten der Erkrankung sind Krampfanfälle zunehmend schwieriger zu behandeln oder sind refraktär und erfordern eine Polytherapie mehrerer antiepileptischer Arzneimittel [43].

Arzneimittel, die sich in der Praxis zur Behandlung der Epilepsie, Myklonie und Spastik bewährt haben, sind in der nachfolgen Tabelle dargestellt [15, 18]:

Tabelle 3-9: Arzneimitteltherapie der CLN2 Erkrankung [18]

Symptom	**Substance**	**Comment**
Epilepsy*	Valproate	Advantage: mood stabilizing effect, useful in juvenile NCL patients with psychotic symptoms
	Lamotrigine	
	Topiramate	Increase dosage SLOWLY to minimize side effects such as speech disturbance (starting dose 0.5 mg/kg/d). Agitation may be a side effect. In this case discontinue the drug.
	Levetiracetame	Severe agitation is a possible side effect in juvenile NCL.
	Diazepam, lorazepam	Acute therapy of prolonged grand mal seizures
Myoclonus	Levetiracetame	Also effective as anti-epileptic medication (especially in late infantile NCL)
	Zonisamide	
	Piracetame	High dosage required (300-350 mg/kg/d)
Spasticity	Baclofen (1st choice)	Frequently high dosagerequired
	Tizanidine (2nd choice)	Good effect also against dyskinesia
	Tetrahydrocannabinol	"Add-on" medication, increase dosage SLOWLY up to 0.07 mg/kg/d
	Botulinumtoxine	Local application by injection to muscles; always accompanied by physical therapy

* Avoid overtreatment, as most seizures in NCL are treatment-resistant.

In den meisten Fällen sind die mit CLN2 verbundenen epileptischen Anfälle therapieresistent. Darüber hinaus wird die Wirksamkeit und Toxizität der Arzneimittel durch die progressive Degeneration des Gehirns beeinflusst. Daher sollten in der Arzneimitteltherapie bestimmte Regeln angewendet werden [18]:

1. Es erscheint unrealistisch, eine Krampfanfälle vollständig zu vermeiden oder eine Normalisierung des EEG zu erreichen.
2. Das EEG dient im Wesentlichen als Monitoring – Instrument. Die Behandlung sollte auf eine Linderung der klinischen Symptome ausgerichtet sein.
3. Die Behandlung mit mehr als zwei Antikonvulsiva / Antiepileptika kann eher schwere Nebenwirkungen verursachen als eine Verringerung der Krampfanfälle.
4. Nur bestimmte Antiepileptika erscheinen geeignet für die Therapie der NCL (Valproat und Lamotrigin). Carbamazepin, Phenytoin und Vigabatrin sollten nicht eingesetzt werden.
5. Es sollten nicht mehr Arzneimittel als notwendig und so wenige wie möglich eingesetzt werden.

Die Behandlung der Myoklonie mit Levetiracetam und Piracetam erscheint zumindest teilweise effektiv, während der Gebrauch von anderen bekannten Substanzen (Carbamazepin, Gabapentin und Lamotrigin) vermieden werden sollte [43].

Patienten, die Spastiken entwickeln, sollten Physiotherapie und / oder Arzneimitteltherapie erhalten. Baclofen und Tizandin scheinen effektiv in der Behandlung zu sein. Tetrahydrocannabinol kann ebenfalls verwendet werden, während Benzodiazepine zwar effektiv, aber mit Nebenwirkungen verbunden sind.

CLN2 Patienten leiden häufig unter Schmerzen, die unterschiedlicher Ursache sein können: z.B. Immobilität, Frakturen, Nierensteine, venöse Thrombose. Abdominale Schmerzen können ausgelöst werden durch Konstipation, intestinale Hypomotilität oder falsche Ernährung. Die Schmerzbehandlung sollte durch einen Spezialisten durchgeführt werden, zumal die Diagnosestellung aufgrund des Alters der Kinder und des Verlustes der Sprachfähigkeit häufig schwierig ist. Der Einsatz von Opioiden und anderen Analgetika wie Pregabalin oder Gabapentin kann erwogen werden, zusätzlich zu den einfachen NSAIDs (nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel) und Acetaminophen [43].

Die Diagnose und Behandlung begleitender, quälender psychomotorischer Symptome wie Schlafstörungen, Angstzustände, aggressives Verhalten, Depression und Halluzinationen bedeuten eine große Herausforderung. Die Behandlung dieser Symptome sollte im Rahmen eines multidisziplinären Ansatzes stattfinden.

Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie sollten frühzeitig nach Diagnosestellung begonnen werden [43]. Aufgrund des rapiden Krankheitsverlaufs wird der Einsatz von Heil- und Hilfsmitteln zur Unterstützung der Funktionsfähigkeit und Mobilität empfohlen. Dazu zählt auch die behindertengerechte Einrichtung der Wohnung (Rampen, Lift, Zugang zum Bad, Transportmittel), die notwendig ist, um die Versorgung der Patienten im häuslichen Umfeld zu gewährleisten [106].

Bei Kindern mit CLN2 Ernährung muss darauf geachtet werden, einen guten Ernährungsstatus und damit das Wachstum der CLN2 Kinder zu erhalten, indem eine diätetische Ernährung angeboten wird. CLN2 Patienten haben ein hohes Risiko einer Mangelernährung mit gastrointestinalen Komplikationen, da die Erkrankung mit Schluckbeschwerden einhergeht, die so weit gehen, dass die Kinder nicht mehr in der Lage sind, Essen oral zu sich zu nehmen. Solange die Patienten Essen oral zu sich nehmen können, besteht dennoch die permanente Gefahr einer Bronchopneumonie infolge einatmungsbedingter Aspiration [43]. Künstliche Ernährung wird daher empfohlen, wenn:

- das Aspirationsrisiko hoch ist und wenn das Kind nicht mehr Schlucken kann,
- Gewichtsverlust oder Ernährungsdefizite beobachtet werden,
- die Familien Probleme mit dem Füttern des Kindes haben.

Gastrointestinale Komplikationen wie Konstipation und gastroösophagealer Reflux werden häufig bei CLN2 Kindern beobachtet. Bei diesen Symptomen wird die Behandlung mit Anti-Muskarinika (z.B. inhalatives Ipratropium) und nicht pharmakologische Therapien zum Management der Sekretionen empfohlen [43].

In der ophthalmologischen Behandlung wird die optische Kohärenztomographie (OCT) wird empfohlen, um das Ausmaß der Degradierung der Retina zu untersuchen. Für die Retina toxische Medikamente sollte vermieden werden (z.B. Hydroxychloroquin, Thioridazin, Vigabatrin). Allerdings stehen aktuell keine therapeutischen Optionen zur Behandlung der spezifischen ophtalmologischen Manifestationen der CLN2 Erkrankung zur Verfügung.

Die Integration der CLN2 Patienten in die Gesellschaft hat eine hohe Bedeutung. Der Besuch der Schule und soziale Interaktionen sind notwendig, um Teil der Gesellschaft zu bleiben. Im Krankheitsverlauf wird es notwendig, alternative Kommunikationsmethoden wie Symbole, Gesten und andere Hilfen einzusetzen, um auftretende Sprachprobleme zu kompensieren [43]. Wenn möglich, sollte das häusliche Umfeld und die Schule auf die Bedürfnisse der CLN2 Patienten eingerichtet sein. Die betroffenen Familien berichten über einen hohen Bedarf an Unterstützung bei den täglichen Verrichtungen wie Füttern, Medikation und Schulbesuch [106].

Schlafstörungen treten bei CLN2 häufig auf und haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und deren Familien [107]. Die tägliche Routine und ggf. Medikation (z.B. Melatonin, Chloralhydrate) werden von den Experten empfohlen [43].

Insgesamt beschränken sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt die therapeutischen Optionen der Behandlung der CLN2 auf eine symptomatische Therapie. Die Behandlung der CLN2 Erkrankung stellt primär eine palliative Behandlung dar. Eine umfassende palliative Versorgung und Versorgung in Hospizen sollte daher allen CLN2 Patienten angeboten werden. Zusätzlich sollte eine psychologische Betreuung den Familien während der Zeit der Krankheit angeboten werden [43].

Gentherapie

Theoretische Ansätze einer kausalen Therapie, wie beispielsweise Gentherapie oder Stammzelltransplantation befinden sich in der Entwicklung, sind aber noch nicht verfügbar. [108]

Prinzipiell konnte der therapeutische Ansatz einer Gentherapie zur Behandlung der CLN2 in Tiermodellen bereits gezeigt werden [109-111]. Allerdings steht der Beleg eines therapeutischen Nutzens für den Menschen noch aus [112]. Es gibt daher bislang keine Gentherapie, die für die Behandlung der CLN2 Erkrankung zugelassen wäre. Worgall (2008) hat eine gentherapeutische Studie an 10 Patienten durchgeführt, die Virusinjektionen eines Adeno-Assoziierten Vektors (AAV2) erhalten haben [105]. Der therapeutische Effekt dieser Intervention wird als unzureichend beschrieben, da die Vektoren nur kleine Regionen im Gehirn infiziert haben, so dass nur ein geringer therapeutischer Effekt beobachtet werden konnte. Die Sicherheit der Therapie scheint ebenfalls problematisch [105]. Obwohl die verwendeten Genvektoren so ausgestaltet waren, dass das defekte Protein bzw. Enzym überexprimiert wird, um eine größere Zahl an Zellen mit dem fehlenden Enzym zu versorgen,

waren die Ergebnisse der Studie nicht erfolgreich. Auch bei der Gentherapie stellt sich das Problem, wie die neuronalen Zellen in ausreichender Menge angesteuert werden können. Daher werden Ansätze verfolgt, um mit gentherapeutischen Verfahren neuronale und mesenchymale Stammzellen zu infizieren, die sich in weitere Zellen aufteilen. Diese Ansätze befinden sich aktuell noch in einem experimentellen Stadium [110, 113].

Stammzelltransplantation

In einigen lysosomalen Speichererkrankungen mit Auswirkungen auf das zerebrale System wurde die Stammzelltransplantation als Therapie eingesetzt bzw. wird als therapeutische Alternative angesehen [114, 115]. Die Stammzelltransplantation hat sich bislang allerdings nicht immer als erfolgreich erwiesen und ist mit erheblichen Risiken für die Patienten verbunden. Für den Einsatz der Stammzelltransplantation bei CLN2 gibt es bislang keine Beispiele aus der Praxis. Prinzipiell könnten Stammzellen verschiedene Funktionen übernehmen: sie könnten als Quelle für das fehlende Enzym verwendet werden, anti-inflammatorische Effekte auslösen oder die defekten Zellen ersetzen. Eine Phase I Studie wurde mit 6 Patienten im fortgeschrittenen Stadium bei CLN1/CLN2 – Erkrankung durchgeführt, in der Hauptsache, um die grundsätzliche Anwendung des Ansatzes bei NCL zu zeigen. Es sind bislang keine weiteren Untersuchungen der Stammzelltherapie bei CLN2 bekannt [113, 116].

Die Transplantation neuronaler und hämopoetischer Stammzellen ist in Tiermodellen untersucht worden. Es hat sich gezeigt, dass Knochenmarkstransplantation keinen Effekt auf das zentrale Nervensystem hatte, während Effekte bei der Transplantation neuronaler Zellen im Tiermodell nachgewiesen werden konnten. Allerdings erscheint es zweifelhaft, ob die Stammzelltransplantation eine vollständige Heilung bei CLN2 bewirken kann. Dies könnte dann möglich sein, wenn die Stammzelltransplantation mit der Gentherapie kombiniert wird, um neuronale Zellen zu modifizieren. Das Ersetzen von geschädigten oder abgestorbenen Zellen bei Patienten mit fortgeschrittener CLN2 ist vermutlich zu langsam, um einen klinischen Effekt zu produzieren [10, 117].

Enzymersatztherapie

NCL Erkrankungen zählen zu den klassischen lysosomalen Speichererkrankungen, bei denen durch spezifische genetische Defekte ein Enzymmangel besteht, der zu einer Anreicherung von Speichermaterial in den Zellen führt. Typische Enzymersatztherapien werden intravenös, systemisch verabreicht, können aber aufgrund der Größe der Proteine die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden [4, 108, 113, 118, 119]. Obwohl die Enzymersatztherapie einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung der CLN2 darstellt, stellte – wie bei anderen lysosomalen Speichererkrankungen, die das ZNS betreffen – die Blut-Hirn-Schranke eine entscheidende Hürde zur Weiterentwicklung dieses Ansatzes dar [4, 102, 108, 113, 118]. Da

bei CLN2 maßgeblich die neuronalen Zellen des ZNS betroffen sind, wurden in präklinischen und klinischen Studien Applikationsmethoden untersucht, um die technischen Herausforderung zu bewältigen, das Enzym in das ZNS an die Zellen zu schleusen, um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit Versuche unternommen, über eine intrathekale oder intracerebroventrikuläre Infusion das TPP1 direkt in das Gehirn zu infundieren [48, 117, 120-125]. Die positiven Erfahrungen mit Enzymersatztherapien und die Erprobung in Tierstudien lässt es als gangbaren Weg erscheinen, CLN2 über diese Form der Verabreichung von TPP1 zu behandeln [103, 108, 113, 118, 126-128]. Tiermodelle haben gezeigt, dass die frühzeitige Anwendung der Enzymersatztherapie die motorischen Funktionen und die Lebenserwartung verbessert haben. Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass eine Enzymersatztherapie bei CLN2 Erkrankung frühzeitig nach Diagnosestellung initiiert werden sollte [117]. Insofern erscheint nachvollziehbar, dass die Zulassung von Cerliponase alfa eine frühzeitige Therapie der Kinder unterstützt [101, 129].

Die Enzymersatztherapie mit Cerliponase alfa ist die erste und einzige krankheitsmodifizierende Therapie der TPP1 Mangels [100]. Kinder mit CLN2 erleiden eine schnelle Krankheitsprogression, haben eine hohe Krankheitslast und eine schlechte Prognose. TPP1 Mangel führt zu neuronaler Degeneration, die einen Verlust der mentalen und motorischen Funktionen bewirkt, bei gleichzeitigem Auftreten von Spastiken und Krampfanfällen. Die Kinder erblinden, verfallen in einen vegetativen Status und versterben im Alter von etwa 10 Jahren [45].

Die Enzymersatztherapie stellt ein erprobtes Konzept und den therapeutischen Standard zur Behandlung einer Reihe von lysosomalen Speichererkrankungen dar. Cerliponase alfa ist ein rekombinantes humanes TPP1, das intracerebralventrikulär, zweiwöchentlich in die Gehirnflüssigkeit infundiert wird. Dadurch ergibt sich, dass das Enzym über die Gehirnflüssigkeit in ausreichender Menge an die Zellen geleitet wird, so das Enzym in den Zellen zur Verfügung steht. Da es sich bei rhTPP1 um ein Proenzym handelt, da erst in den Zellen aktiviert wird, ist das Risiko von Nebenwirkungen vergleichsweise niedrig. Im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe zeigen die Ergebnisse der Phase 1/2 Studie zu Cerliponase alfa einen dramatischen Effekt in Bezug auf die Verzögerung der Krankheitsprogression, gemessen an den motorischen und sprachlichen Fähigkeiten der CLN2 Patienten.

Vor dem Hintergrund der rapiden Krankheitsprogression der CLN2 Erkrankung und der Tatsache, dass keine therapeutische Alternative verfügbar ist, besteht ein sehr hoher medizinischer Bedarf zur Behandlung dieser Erkrankung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation

zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Es gibt nur wenige Daten zur Prävalenz und Inzidenz der NCL Erkrankungen allgemein und speziell der CLN2 Erkrankung. NCL Erkrankungen treten weltweit auf, allerdings mit Variationen zwischen ethnischen Gruppen basierend auf genetischen Gründereffekten, die in abgeschlossenen Regionen vorkommen. So gibt es bestimmte Mutationen, die vorwiegend in Finnland auftreten und auch für Neufundland werden besonders hohe Raten von CLN2 berichtet [56]. Die Erkrankung ist sehr selten mit schätzungsweise 350 – 800 bekannten Fällen weltweit [130]. Regionale Unterschiede zwischen einzelnen Ländern führen dementsprechend zu unterschiedlichen Prävalenzraten der NCL Erkrankungen, die pro Millionen Einwohnern zwischen 1:1.000.000 in Neufundland und 1:100.000 in Skandinavien liegen können [131]. Die Inzidenzraten werden allgemein als robuster angesehen als die Prävalenzraten. Für die NCL Erkrankungen liegen die Inzidenzen bei 1:14.000 in Island und bei 1:67.000 in Italien und Deutschland [131].

Die spät infantile CLN2 Erkrankung hat eine geschätzte Inzidenz zwischen 0,22 bis 9,0 pro 100.000 Lebendgeburten in Deutschland und Neufundland [44, 53, 131, 132]. Die Prävalenz von CLN2 in Nordeuropa wird auf 0,6 bis 0,7 pro Millionen Einwohner geschätzt [133, 134]. Jüngere Schätzungen basierend auf genetisch diagnostizierten Fällen gehen von einer Prävalenz von 0,75 pro Millionen Einwohnern, mit einer Inzidenz von ca. 1,5 - 2,0 neuen Patienten pro Jahr (0,22 pro 100.000 Lebendgeburten) in Deutschland aus [93, 131]. Da die epidemiologischen Schätzungen auf identifizierten Fällen basieren, besteht bei dieser äußerst seltenen Erkrankung Unsicherheit darüber, ob alle Patienten diagnostiziert werden [3].

Angaben zur Inzidenz der CLN2 liegen nur für wenige Länder vor, die Werte für Deutschland basieren einerseits auf einer Expertenschätzung basierend auf Laborbefunden, andererseits auf einer Studie aus dem Jahr 1992.

Tabelle 3-10: Inzidenz- und Prävalenzraten für CLN2 in verschiedenen Ländern [131]

Land	**Population**	**Geschätzte Anzahl neuer Fälle pro Jahr**	**Geschätzte Inzidenz[6] pro 100,000 Lebend-geburten**	**Geschätzte Zahl bekannter lebender Fälle**	**Geschätzte Prävalenz pro Mio. Einwohner**	**Quelle**
Deutschland	82.062.200	1,5 to 2,0[5]	0,22 0,46	62	0,75	Schulz 2008° Claussen 1992 [133][4]
Großbritannien	61.612.300	4,8	0,78	19	0,31+	BDFA[1] & BPNA PIND[2] study, 2008; Verity 2010[135]
Argentinien	39.745.613	1,75	0,25	4	0,10	Noher de Halac° 2008
Portugal	10.631.800	1			0,15	Ribeiro° 2008
Schweden	9.259.000			4	0,43	Uvebrant 1997 [134]
Dänemark	5.519.300	< 1		3	0,54	Ostergaard° 2008
Neufundland			9,0			Moore 2008 [56]
Italien[3]			0,24			Santorelli 2013 [51]
Norwegen			0,51			Augestad 2006 [136]
Tschechische Republik[3]			0,36 (CI: 0,24-0,52)			Poupetova 2010 [137]

1) Batten Disease Family Association (UK), und 2) BPNA PIND Study: Progressive Intellectual and Neurological Deterioration Study Group, British Paediatric Surveillance Unit; 3) Italien und Tschechische Republik wurden zu der Tabelle ergänzt in Anlehnung an Santorelli 2013 (0,78/100.000 für alle LINCL und 30,85 % CLN2) und Popoutova 2010; 4) Claussen 1992 wurde zu der Tabelle ergänzt; 5) Die in der Originalpublikation ausgewiesenen 15–20 Patienten stimmen nicht mit der Inzidenzrate überein, so dass von 1,5–2,0 anstelle von 15-20 Patienten ausgegangen wird; die Autoren verwenden Inzidenz gleichbedeutend zu Geburtenprävalenz; °) Persönliche Kommunikation mit dem Autor.

Die Zahl der Lebendgeburten in Deutschland betrug im Jahr 2015 737.575 [138] Williams (2011) gibt an, dass über alle NCL Neuerkrankungen pro Jahr etwa 10 - 12 neue Patienten hinzukommen, von denen 1,5 – 2,0 CLN2 als Untergruppe ausmachen. Basierend auf den Neuerkrankungsraten nach Williams (2011) und Claussen (1992) liegt die Zahl der

Neuerkrankungen im Verhältnis zur Geburtenzahl im Jahr 2015 in Deutschland zwischen 1,62 (Inzidenzrate 0,22) und 3,39 (Inzidenzrate 0,46)[1] [131, 133].

Die Untersuchung von Claussen aus dem Jahr 1992 kommt für Deutschland zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz der NCL insgesamt bei 1,28 / 100.000 Lebendgeburten liegt. Die Inzidenz der LINCL liegt bei 0,46 /100.000 Lebendgeburten und die Inzidenz der juvenilen NCL bei 0,71 [133]. Obwohl sich die Klassifikation der NCL unterdessen aufgrund der genetischen Diagnostik geändert hat, wird die LINCL in der Studie von Claussen explizit als Jansky-Bielschowsky Typ ausgewiesen, der der CLN2 Erkrankung entspricht [133]. Die erhobene Inzidenzrate von 0,46 / 100.000 Lebendgeburten führt im Jahr 2015 zu einer Inzidenz von 3,39 Neuerkrankungen. Die Studie von Claussen (1992) stellt eine retrospektive Erhebung der NCL Erkrankungen mit bestätigter Diagnose aller pädiatrischer Zentren, Blindenschulen und neuropathologischen Institute dar. Die Rücklaufquote war mit 68 %, 85 % und 68 % hoch. Zur Bestätigung der Diagnosen wurden die eingesendeten Fragebögen mit dem NCL Register der Universität Hamburg verglichen. Für die Schätzung der Inzidenz wurde der Zeitraum zwischen 1968 und 1977 verwendet, in dem die kumulativen Inzidenzen einen konstanten Verlauf aufwiesen. Es wird davon ausgegangen, dass Inzidenzrate dieses 10-Jahreszeitraumes konstant bleibt. Diese Annahme wird gestützt durch die norwegische Studie von Augestad (2006), die ebenfalls eine konstante Inzidenz über einen längeren Zeitraum berichtet [136]. Die Studie von Claussen (1992) stellt die einzige epidemiologische Untersuchung zur Inzidenz der CLN2 in Deutschland dar.

Santorelli (2013) zeigt für Italien, dass der Anteil der genetisch bestätigten LINCL Erkrankungen an allen NCL Erkrankungen bei 75,8 % liegt. Der Anteil der Kinder mit CLN2 an allen bestätigten NCL Erkrankungen in Italien beträgt 23,3 %, der Anteil der CLN2 Patienten an allen LINCL Patienten beträgt 30,85 %. In Italien werden keine Patienten mit CLN2 einem juvenilen Typ zugeordnet. Die Untersuchung ergibt eine Inzidenz der NCL in den Jahren zwischen 1992 bis 2004 von 0,98 / 100.000 Lebendgeburten oder ca. 5 Neuerkrankungen pro Jahr. Basierend auf der NCL Inzidenz und dem Anteil der CLN2 Fälle an allen NCL Fällen ergibt sich eine Inzidenzrate von 0,24 / 100.000 Lebendgeburten mit CLN2 in Italien. Im Jahr 2005 lebten noch 72 von insgesamt 183 NCL Patienten in Italien, so dass sich eine Prävalenz der NCL von 1.2 / 1.000.000 ergibt [51].

In der Untersuchung von Claussen (1992) werden für Deutschland ca. 38,3 % Kinder mit LINCL vom Typ Jansky-Bielschwosky (CLN2) ausgewiesen, die Inzidenzrate beträgt 0.46 pro 100.000 Lebendgeburten und ist damit doppelt so hoch wie in Italien.

Für Deutschland liegen Prävalenzdaten aus dem DEM-Child Register für das Jahr 2014 vor. Das DEM-Child Register stellt ein umfassendes internationales Register von NCL Erkrankungen dar, das auch die deutschen CLN2 Patienten erfasst. Das Register wird an der Universität Hamburg-Eppendorf geführt, dem einzigen Zentrum in Deutschland, in dem gegenwärtig CLN2 Patienten entweder im Rahmen von klinischen Studien oder im Rahmen

[1] Die Inzidenzrate entspricht hier der Geburtsprävalenz. Inzidenzrate wird im Folgenden weiterverwendet.

des ‚Compassionate Use Programs' von BioMarin mit Cerliponase alfa behandelt werden [139]. Die folgende Table 3-11 zeigt die Anzahl der lebenden deutschen CLN2 Patienten zum Zeitpunkt September 2014, die in dem Register geführt werden. Die Punktprävalenz wurde anhand öffentlicher Bevölkerungszahlen berechnet [140]:

Table 3-11: CLN2 Prävalenz 2014 ausgewählter Länder entsprechend DEM-Child Bericht [140]

Land	**Deutschland**		**UK**		**Italien**		**Finnland**	
	Anzahl Patienten	**Präv. / 10.000**	**Anzahl Patienten**	**Präv. / 10.000**	**Anzahl Patienten**	**Präv. / 10.000**	**Anzahl Patienten**	**Präv. / 10.000**
CLN2*	30	0,0037	10	0,0016	10	0,0017	1	0,0018
Präv. / 10.000: Prävalenz pro 10.000 Einwohner ** Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet*								

Die Arbeitsgruppe des DEM-Child Registers hat Prävalenzangaben für die Länder Deutschland, Großbritannien, Italien und Finnland für das Jahr 2014 als Teil des periodischen Projektberichts veröffentlicht [140]. Demnach sind in Deutschland im September 2014 30 lebende CLN2 Patienten registriert. Diese Zahl führt zu einer Punktprävalenz von 0,37 pro 1.000.000 Einwohner im Jahr 2014 (81.197.537 Einwohner). Die Daten basieren auf dem DEM-Child Register und den Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes (destatis Tabelle 12411-0001) [140, 141]. In der jetzigen Projektphase des DEM-Child Registers, das von Deutschland aus entwickelt wird, kommen ca. 50 % der rekrutierten Patienten aus Deutschland. Daher stellen die Prävalenzraten für UK, Italien und Finnland eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz dar, weil noch nicht alle Patienten erfasst sind [45].

Eine neuere Analyse von Nickel (2017) zeigt, dass das mediane Überleben von 20 CLN2 Patienten des DEM-Child Registers, bei denen das Todesdatum exakt bekannt war, bei 10,1 (SD 3,2) Jahren liegt [45]. Dies ist vergleichbar mit der medianen Lebenserwartung von Patienten mit LINCL in Norwegen, die bei 12,1 (95% Konfidenzintervall 9 - 14) Jahre liegt, aber alle LINCL Erkrankungen umfasst [136]. Die Lebenswartung der LINCL Kinder in Norwegen ist stabil geblieben: es konnten keine Unterschiede zwischen der Zeit vor 1975 und dem Zeitraum zwischen 1975 und 1998 festgestellt werden [136]. Zusätzlich hat Nickel (2017) eine Kaplan-Meier-Analyse von 66 Patienten des DEM-Child Registers durchgeführt, bei denen zwar der Todeszeitpunkt nicht bekannt war, aber die letzte Schweregradmessung als Zensierungsinformation verwendet worden ist, um die Zeit von den ersten Symptomen bis zum Tod zu simulieren. Für diese Patientenpopulation zeigt sich eine mediane Zeit zwischen den ersten Symptomen im Alter von 2,9 Jahren und dem Tod im Alter von 7,8 Jahren. Insgesamt ergibt sich eine vergleichbare mediane Lebenserwartung dieser CLN2 Patientengruppe mit den 20 CLN2 Patienten, bei denen der Todestag bekannt war [45].

Es existieren nur wenige Studien, die Informationen zur Lebenserwartung von CLN2 Patienten bereitstellen. Moore (2008) kommt auf einen Median von 8,6 Jahren und einer Spanne zwischen

4,0 bis 12,9 Jahren [56]. Steinfeld (2002) berichtet eine Spanne von 5 bis 11 Jahren [1]. Sleat (1999) berichtet ein medianes Sterbealter der CLN2 Patienten von 9 Jahren bei einer Standardabweichung von 2,45 [52]. Die Annahme einer Lebenserwartung von 10,1 (SD 3,2) Jahren steht im Einklang mit Berichten aus früheren Studien und führt insgesamt zu einer etwas höheren Prävalenz der CLN2 Erkrankung.

Aus den Angaben zur Inzidenz in Verbindung mit der Lebenserwartung lässt sich die Prävalenz bestimmen. Die Studie von Claussen (1992) stellt die einzige epidemiologische Quelle zur Inzidenz in Deutschland dar, während die Angaben von Williams (2011) für Deutschland auf Expertenschätzungen beruhen, die mit einer hohen Unsicherheit verbunden sind. Daher wird im Folgenden die Inzidenzrate von Claussen (1992) in Verbindung mit den Angaben zur Lebenserwartung nach Nickel (2017) genutzt, um die Prävalenz der CLN2 in Deutschland zu schätzen. Die Inzidenzrate liegt damit etwas höher als in Italien und der Tschechischen Republik, aber niedriger als in Norwegen und Großbritannien (Tabelle 3-10). Diese Zahlen werden mit den Prävalenzangaben aus dem DEM-Child Register 2014 verglichen.

Die publizierte Inzidenzrate nach Claussen (1992) beträgt 0,46 pro 100.000 Lebendgeburten. Die Lebenserwartung von CLN2 Patienten liegt bei 10,1 (SD 3,2) Jahren. Daraus ergibt sich, dass die Prävalenz in Deutschland bei 33 Patienten liegt, wobei die Standardabweichung eine Unsicherheitsspanne zwischen 22 und 43 Patienten beschreibt. Diese Angaben stehen unter der Annahme, dass sowohl die empirische Inzidenzrate aus dem Jahr 1992 als auch die Lebenserwartung basierend auf den Angaben zu 20 Patienten die beste verfügbare epidemiologische Evidenz für Patienten mit CLN2 darstellen. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den lebenden CLN2 Patienten, die im DEM-Child Register erfasst sind. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass nicht diagnostizierte Patienten im Alter zwischen 0 – 4 Jahren, vor Auftreten der Symptomatik bzw. vor der Diagnosestellung nicht im Register erfasst sein können. Der analytische retrospektive Ansatz von Claussen (1992) bedingt hingegen, dass alle inzidenten LINCL Fälle vom Typ Jansky-Bielschofsky erfasst worden sind.

Aus diesem Grund wird als Prävalenzschätzung für Deutschland die empirische Zahl der 30 Patienten des DEM-Child Registers verwendet, da jüngere, nicht diagnostizierte Patienten keine Behandlungsmöglichkeit haben. Um die mit der Schätzung verbundene Unsicherheit abzubilden, wird eine Spannweite von 22 bis 43 Patienten angenommen, die sich aus der Standardabweichung zur Lebenserwartung der CLN2 Patienten ergibt. Mit dieser Spanne wird gleichzeitig der Tatsache Rechnung getragen, dass möglicher Weise nicht alle CLN2 Patienten im Register erfasst sind. Gleichzeitig besteht aber auch die Möglichkeit bei Geschwistern, dass eine Diagnose bereits vor dem Auftreten der ersten Symptome in Einzelfällen gestellt werden kann.

Tabelle 3-12: Prävalenz der CLN2 in Deutschland [45, 133, 140]

Prävalenz	**Number**
Bekannte Fälle laut DEM Child Register	30 (Spanne 22 – 43)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung wird angenommen, dass die Inzidenzrate der CLN2 Erkrankung in den nächsten fünf Jahren konstant bleibt. Dies entspricht dem Ansatz zur Schätzung der Prävalenz, bei dem ebenfalls "historische" Angaben mit konstanter Inzidenzrate verwendet worden sind. Im Jahr 2014 waren 30 CLN2 Patienten im DEM-Child Register erfasst, bei einer Einwohnerzahl von 81.197.537. Unter Zugrundelegung der offiziellen Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für Deutschland (Variante 2 AG, Fortschreibung unter Annahme einer höheren Migration) und einer Prävalenzrate von 0,37 pro Million Einwohner, ergeben sich die folgenden Ergebnisse für die Prävalenz der CLN2 in Deutschland in den kommenden fünf Jahren [142]:

Tabelle 3-13: Entwicklung der Prävalenz der CLN2 in den nächsten 5 Jahren

	2017	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**
Einwohner in 1.000	**81.757**	**81.879**	**81.945**	**81.953**	**81.902**	**81.841**
Prävalenz (0.37 pro 1 Mio.)	30	30	30	30	30	30

Die Prävalenz der CLN2 in Deutschland bleibt in den kommenden 5 Jahren konstant mit einer jährlichen Anzahl von ca. 30,3 Patienten pro Jahr. Die Schätzung basiert auf der Annahme konstanter Raten für die Inzidenz und Prävalenz der CLN2 Erkrankung. Mögliche therapeutische Effekte einer Behandlung der Patienten mit Cerliponase alfa sind nicht berücksichtigt. Die Bevölkerungsentwicklung entsprechend der Angaben des Statistischen Bundesamtes, selbst bei Annahme einer höheren Migrationsrate, hat keinen Einfluss auf die Prävalenz in den kommenden fünf Jahren.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu

bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/ Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Cerliponase alfa	30 (22 to 43)	26 (86,5 %) Range: 19 - 37

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die beobachtete Prävalenz der CLN2 über die Information des DEM-Child Registers beträgt im Jahr 2014 30 Patienten. Die tatsächliche Prävalenz könnte leicht variieren aufgrund der Tatsache, dass Patienten noch nicht diagnostiziert oder nicht registriert sind. Die Prävalenz bewegt dennoch innerhalb der Unsicherheitsspanne, die aus der Inzidenzrate und der Lebenserwartung der CLN2 Patienten abgeleitet worden ist.

Bezugnehmend auf die offiziellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom Juni 2016, beträgt der Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen 86,5 % der deutschen Bevölkerung [143]. Da es keine Hinweise gibt, dass die Verteilung der CLN2 Erkrankung zwischen gesetzlich und privat Krankenversicherten ungleich ist, wird der proportionale Anteil der gesetzlichen Krankenversicherung verwendet, um die GKV-Patienten in der Zielpopulation zu quantifizieren. Daher beträgt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 26, mit einer Unsicherheitsspanne zwischen 19 – 37.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Cerliponase alfa	CLN2* Patienten	erheblich	26 (19 - 37)
** Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet*			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Cerliponase alfa wird angewendet für die Behandlung von Patienten mit TPP1-Mangel (CLN2 Erkrankung). Obwohl die EMA empfiehlt, dass die betroffenen Kinder so früh als möglich behandelt werden sollen, um irreversible Schädigungen zu vermeiden, können nur die Patienten von der Therapie profitieren, die bereits diagnostiziert worden sind. Es ist bekannt, dass die ersten Symptome im Median mit ca. 3 Jahren Jahren auftreten, und dass die Diagnose durchschnittlich ca. 21 Monate später gestellt wird.[46] Insofern könnte ein Neugeborenen-Screening Programm für TPP1 Mangel mit einem hohen Nutzen für die betroffenen Kinder verbunden sein, um diese frühzeitig behandeln zu können [44, 144-146]. Die EMA empfiehlt die EMA explizit die Behandlung von Kindern mit TPP1-Mangel jeden Alters [3]. Die laufende Studie 190-203 untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Cerliponase alfa bei Kindern unter 3 Jahren, die als Geschwister von bereits bekannten Patienten identifiziert werden konnten [147].

Es ist unbestritten, dass ein hoher medizinischer Bedarf zur Behandlung von CLN2 besteht, da sich die derzeitige Therapie vorwiegend auf die Behandlung der schwerwiegenden Begleitsymptome beschränkt, keine krankheitsmodifizierende Behandlung der CLN2 existiert und die Diagnose unausweichlich fatal ist. Die Expertenleitlinien konzentrieren sich daher aktuell auf das Management der Symptome und die palliative Versorgung der Patienten [43]. Es gibt derzeit aus den laufenden Studien keine Hinweise darauf, dass einzelne Patienten oder Patientengruppen nicht von der Therapie mit Cerliponase alfa profitieren. Auch die Zulassung umfasst alle Patienten mit TPP1-Mangel. In der Studie 190-201/202 zeigt sich eine Stabilisierung der Erkrankung in Bezug auf den primären Endpunkt, der die Dimensionen

motorische und sprachliche Fähigkeiten umfasst. Zu den weiteren Dimensionen der Erkrankung, die im Rahmen der Hamburg Skala und der WCMC Skala untersucht worden sind, liegen noch keine Langzeitergebnisse vor, so dass die Auswirkungen einer Therapie mit Cerliponase alfa auf die Anzahl und die Stärke der Anfälle, sowie auf die Entwicklung der Sehfähigkeit, noch nicht angegeben werden können. Erste Ergebnisse der Langzeitstudie 190-202 deuten darauf hin, dass Verzögerungen in der Verschlechterung der Sehfähigkeit erkennbar sind, obwohl nur geringe Mengen von Cerliponase alfa die Retina erreichen können [127].

Die Zulassung von Cerliponase alfa umfasst alle Patienten mit CLN2 Erkrankung [3]. Auch Patienten im fortgeschrittenen Stadium der CLN2 Erkrankung können von der Therapie mit Cerliponase alfa profitieren, da diese Patienten sich häufig als therapierefraktär in Bezug auf die Behandlung der auftretenden Krampfanfälle und Bewegungsstörungen erweisen und die Kinder starke Schmerzen erleiden. Für diese älteren Patienten wird eine Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall empfohlen [101].

Insgesamt sind die beobachteten dramatischen Effekte bei der Verzögerung der Krankheitsprogression mit einem erheblichen Zusatznutzen für die Patienten verbunden, da mit der Therapie schwerwiegende Symptome vermieden werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung der CLN2 Erkrankung, des natürlichen Verlaufs der Erkrankung und des therapeutischen Nutzens basiert auf Sekundärliteratur sowie kürzlich veröffentlichter Expertenleitlinien.

Eine systematische Literaturrecherche zur Lebensqualität wurde im Jahr 2016 durchgeführt, hat aber zu keinen Ergebnissen geführt. Die dargestellten Informationen zur Lebensqualität basieren auf einer Umfrage zur Lebensqualität des ICON Instituts im Auftrag von BioMarin, der kein validiertes Instrument zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugrunde liegt. Die Ergebnisse zur Lebensqualität wurden dem Studienbericht entnommen.

Für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz wurden vorwiegend deutsche Quellen herangezogen. Tatsächlich existiert nur eine Studie aus dem Jahr 1992, die die Inzidenz der CLN2 Erkrankung in Deutschland darstellt. Die Daten zur Lebenserwartung der CLN2 Patienten basieren auf Patientendaten des DEM-Child Registers. Die Prävalenzdaten des DEM-Child Registers wurden uns von den Projektträgern zur Verfügung gestellt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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.

2. Chang, M., Cooper, J. D., Davidson, B. L., van Diggelen, O. P., Elleder, M. et al. CLN2. In: Mole, S. E., Williams, R. E., Goebel, H. H., editors.: The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease). Second edition. Oxford University Press. Oxford. 2011: 80-109.

3. 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, [Aufgerufen am: 23.06.2017]. 22.06.2017

4. Xu, M., Motabar, O., Ferrer, M., Marugan, J. J., Zheng, W. et al. Disease models for the development of therapies for lysosomal storage diseases. Ann N Y Acad Sci 2016; 1371(1): 15-29.

5. Beck, M. Therapie lysosomaler Speicherkrankheiten. Deutsches Ärzteblatt 2001; 98(34-35): A2188-A2192.

6. Sanofi Genzyme, Fachinformation Cerdelga 84mg. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020532, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 2017

7. Actelion, Fachinformation Zavesca 100mg Hartkapseln. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/001290, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 2016

8. Valayannopoulos, V., Brassier, A., Chabli, A., Caillaud, C., Lemoine, M. et al. [Enzyme replacement therapy for lysosomal storage disorders]. Arch Pediatr 2011; 18(10): 1119-23.

9. Chang, M., Cooper, J. D., Davidson, B. L., Mole, S. E. Therapeutic Strategies. In: Mole, S. E., Williams, R. E., Goebel, H. H., editors.: The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease). Second edition. Oxford University Press. Oxford. 2011: 343-357.

10. Kohan, R., Cismondi, I. A., Oller-Ramirez, A. M., Guelbert, N., Anzolini, T. V. et al. Therapeutic approaches to the challenge of neuronal ceroid lipofuscinoses. Curr Pharm Biotechnol 2011; 12(6): 867-83.

11. Haltia, M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. J Neuropathol Exp Neurol 2003; 62(1): 1-13.

12. Haltia, M., Goebel, H. H. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: a historical introduction. Biochim Biophys Acta 2013; 1832(11): 1795-800.

13. Kohlschütter, A., Goebel, H. H., Schulz, A., Lukacs, Z. Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen. Deutsches Ärzteblatt 2005; 102(5): A284-A288.

14. Williams, R. E. General Principles of Medical Management. In: Mole, S. E., Williams, R. E., Goebel, H. H., editors.: The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease). Second edition. Oxford University Press. Oxford. 2011: 50-54.

15. Schulz, A., Kohlschutter, A., Mink, J., Simonati, A., Williams, R. NCL diseases - clinical perspectives. Biochim Biophys Acta 2013; 1832(11): 1801-6.

16. Williams, R. E., Goebel, H. H., Mole, S. E., Boustany, R. M., Elleder, M. et al. NCL Nomenclatur and Classification. In: Mole, S. E., Williams, R. E., Goebel, H. H., editors.: The

Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease). Second edition. Oxford University Press. Oxford. 2011: 20-23.

17. Williams, R. E., Mole, S. E. New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurology 2012; 79(2): 183-91.

18. Schulz, A., Kohlschutter, A. NCL Disorders: Frequent Causes of Childhood Dementia. Iran J Child Neurol 2013; 7(1): 1-8.

19. Vesa, J., Hellsten, E., Verkruyse, L. A., Camp, L. A., Rapola, J. et al. Mutations in the palmitoyl protein thioesterase gene causing infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Nature 1995; 376(6541): 584-7.

20. Liu, C. G., Sleat, D. E., Donnelly, R. J., Lobel, P. Structural organization and sequence of CLN2, the defective gene in classical late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Genomics 1998; 50(2): 206-12.

21. Sleat, D. E., Donnelly, R. J., Lackland, H., Liu, C. G., Sohar, I. et al. Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Science 1997; 277(5333): 1802-5.

22. Siintola, E., Partanen, S., Stromme, P., Haapanen, A., Haltia, M. et al. Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid-lipofuscinosis. Brain 2006; 129(Pt 6): 1438-45.

23. Steinfeld, R., Reinhardt, K., Schreiber, K., Hillebrand, M., Kraetzner, R. et al. Cathepsin D deficiency is associated with a human neurodegenerative disorder. Am J Hum Genet 2006; 78(6): 988-98.

24. TIBD, C. Isolation of a novel gene underlying Batten disease, CLN3. The International Batten Disease Consortium. Cell 1995; 82(6): 949-57.

25. Noskova, L., Stranecky, V., Hartmannova, H., Pristoupilova, A., Baresova, V. et al. Mutations in DNAJC5, encoding cysteine-string protein alpha, cause autosomal-dominant adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. Am J Hum Genet 2011; 89(2): 241-52.

26. Velinov, M., Dolzhanskaya, N., Gonzalez, M., Powell, E., Konidari, I. et al. Mutations in the gene DNAJC5 cause autosomal dominant Kufs disease in a proportion of cases: study of the Parry family and 8 other families. PLoS One 2012; 7(1): e29729.

27. Savukoski, M., Klockars, T., Holmberg, V., Santavuori, P., Lander, E. S. et al. CLN5, a novel gene encoding a putative transmembrane protein mutated in Finnish variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Nat Genet 1998; 19(3): 286-8.

28. Arsov, T., Smith, K. R., Damiano, J., Franceschetti, S., Canafoglia, L. et al. Kufs disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis, caused by mutations in CLN6. Am J Hum Genet 2011; 88(5): 566-73.

29. Gao, H., Boustany, R. M., Espinola, J. A., Cotman, S. L., Srinidhi, L. et al. Mutations in a novel CLN6-encoded transmembrane protein cause variant neuronal ceroid lipofuscinosis in man and mouse. Am J Hum Genet 2002; 70(2): 324-35.

30. Wheeler, R. B., Sharp, J. D., Schultz, R. A., Joslin, J. M., Williams, R. E. et al. The gene mutated in variant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN6) and in nclf mutant mice encodes a novel predicted transmembrane protein. Am J Hum Genet 2002; 70(2): 537-42.

31. Siintola, E., Topcu, M., Aula, N., Lohi, H., Minassian, B. A. et al. The novel neuronal ceroid lipofuscinosis gene MFSD8 encodes a putative lysosomal transporter. Am J Hum Genet 2007; 81(1): 136-46.

32. Ranta, S., Zhang, Y., Ross, B., Lonka, L., Takkunen, E. et al. The neuronal ceroid lipofuscinoses in human EPMR and mnd mutant mice are associated with mutations in CLN8. Nat Genet 1999; 23(2): 233-6.

33. Mole, S. E., Michaux, G., Codlin, S., Wheeler, R. B., Sharp, J. D. et al. CLN6, which is associated with a lysosomal storage disease, is an endoplasmic reticulum protein. Exp Cell Res 2004; 298(2): 399-406.

34. Sleat, D. E., Ding, L., Wang, S., Zhao, C., Wang, Y. et al. Mass spectrometry-based protein profiling to determine the cause of lysosomal storage diseases of unknown etiology. Mol Cell Proteomics 2009; 8(7): 1708-18.

35. Schulz, A., Dhar, S., Rylova, S., Dbaibo, G., Alroy, J. et al. Impaired cell adhesion and apoptosis in a novel CLN9 Batten disease variant. Ann Neurol 2004; 56(3): 342-50.

36. Canafoglia, L., Morbin, M., Scaioli, V., Pareyson, D., D'Incerti, L. et al. Recurrent generalized seizures, visual loss, and palinopsia as phenotypic features of neuronal ceroid lipofuscinosis due to progranulin gene mutation. Epilepsia 2014; 55(6): e56-9.

37. Mole, S. E., Cotman, S. L. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). Biochim Biophys Acta 2015; 1852(10 Pt B): 2237-41.

38. Smith, K. R., Dahl, H. H., Canafoglia, L., Andermann, E., Damiano, J. et al. Cathepsin F mutations cause Type B Kufs disease, an adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. Hum Mol Genet 2013; 22(7): 1417-23.

39. Kollmann, K., Uusi-Rauva, K., Scifo, E., Tyynela, J., Jalanko, A. et al. Cell biology and function of neuronal ceroid lipofuscinosis-related proteins. Biochim Biophys Acta 2013; 1832(11): 1866-81.

40. Kousi, M., Anttila, V., Schulz, A., Calafato, S., Jakkula, E. et al. Novel mutations consolidate KCTD7 as a progressive myoclonus epilepsy gene. J Med Genet 2012; 49(6): 391-9.

41. Staropoli, J. F., Karaa, A., Lim, E. T., Kirby, A., Elbalalesy, N. et al. A homozygous mutation in KCTD7 links neuronal ceroid lipofuscinosis to the ubiquitin-proteasome system. Am J Hum Genet 2012; 91(1): 202-8.

42. Williams, R. E., Aberg, L., Autti, T., Goebel, H. H., Kohlschutter, A. et al. Diagnosis of the neuronal ceroid lipofuscinoses: an update. Biochim Biophys Acta 2006; 1762(10): 865-72.

43. 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.

44. Fietz, M., AlSayed, M., Burke, D., Cohen-Pfeffer, J., Cooper, J. D. et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. Mol Genet Metab 2016; 119(1-2): 160-7.

45. Nickel, M., Simonati, A., Jacoby, D. Natural History of CLN2 disease: Quantitative assessment of disease characteristics and rate of progression in an international cohort of 137 patients. draft article 2017.

46. Nickel, M., Jacoby, D., Lezius, S., Down, M., Simonati, A. et al. Natural history of CLN2 disease: Quantitaive assessment of disease characteristics and rate of progression. Poster Presentation, Boston 2016.2016; 47(FV04-03).

47. Kohan, R., Carabelos, M. N., Xin, W., Sims, K., Guelbert, N. et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis type CLN2: a new rationale for the construction of phenotypic subgroups based on a survey of 25 cases in South America. Gene 2013; 516(1): 114-21.

48. Kohlschutter, A., Schulz, A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). Pediatr Endocrinol Rev 2016; 13 Suppl 1: 682-8.

49. BioMarin Pharmaceuticls, Updated Analysis of the Natural History of CLN2 Disease: Estimated Rate of Decline from the DEM-CHILD Multi-Center Clinical NCL Database.[Aufgerufen 1 May 2016

50. DEM-Child, Epidemiology/natural history project (WP03). URL: http://www.dem-child.eu/index.php/wp03-epidemiology-natural-history.html, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 2017

51. Santorelli, F. M., Garavaglia, B., Cardona, F., Nardocci, N., Bernardina, B. D. et al. Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 19.

52. Sleat, D. E., Gin, R. M., Sohar, I., Wisniewski, K., Sklower-Brooks, S. et al. Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. Am J Hum Genet 1999; 64(6): 1511-23.

53. Simpson, N. A., Wheeler, E. D., Pearce, D. A. Screening, diagnosis and epidemiology of Batten disease. Expert Opinion on Orphan Drugs 2014; 2(9): 903-910.

54. Haltia, M., Elleder, M., Goebel, H. H., Lake, B. D., Mole, S. E. The NCLs: Evolution of the Concept and Classification. In: Mole, S. E., Williams, R. E., Goebel, H. H., editors.: The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease). Second edition. Oxford University Press. Oxford. 2011: 1-19.

55. Perez-Poyato, M. S., Marfa, M. P., Abizanda, I. F., Rodriguez-Revenga, L., Sanchez, V. C. et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients. J Child Neurol 2013; 28(4): 470-8.

56. 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.

57. Worgall, S., Kekatpure, M. V., Heier, L., Ballon, D., Dyke, J. P. et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology 2007; 69(6): 521-35.

58. UCL, Mole, S. NCL Resource - A gateway for Batten disease. URL: http://www.ucl.ac.uk/ncl/mutation.shtml, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 2017

59. Warrier, V., Vieira, M., Mole, S. E. Genetic basis and phenotypic correlations of the neuronal ceroid lipofusinoses. Biochim Biophys Acta 2013; 1832(11): 1827-30.

60. Zhong, N., Wisniewski, K. E., Hartikainen, J., Ju, W., Moroziewicz, D. N. et al. Two common mutations in the CLN2 gene underlie late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Clin Genet 1998; 54(3): 234-8.

61. Bodzioch, M., Aslanidis, C., Kacinski, M., Zhong, N., Wisniewski, K. E. et al. Rapid detection of the two most common CLN2 mutations causing classical late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Clin Chem 2000; 46(10): 1696-9.

62. Mole, S. E., Williams, R. E., Goebel, H. H. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurogenetics 2005; 6(3): 107-26.

63. Wisniewski, K. E., Kida, E., Walus, M., Wujek, P., Kaczmarski, W. et al. Tripeptidyl-peptidase I in neuronal ceroid lipofuscinoses and other lysosomal storage disorders. Eur J Paediatr Neurol 2001; 5 Suppl A: 73-9.

64. Löbel, U., Sedlacik, J., Nickel, M., Lezius, S., Fiehler, J. et al. Volumetric Description of Brain Atrophy in Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 2: Supratentorial Gray Matter Shows Uniform Disease Progression. AJNR Am J Neuroradiol 2016; 37: 1938-43.

65. Wisniewski, K. E., Zhong, N., Philippart, M. Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurology 2001; 57(4): 576-81.

66. Kida, E., Golabek, A. A., Walus, M., Wujek, P., Kaczmarski, W. et al. Distribution of tripeptidyl peptidase I in human tissues under normal and pathological conditions. J Neuropathol Exp Neurol 2001; 60(3): 280-92.

67. Jalanko, A., Braulke, T. Neuronal ceroid lipofuscinoses. Biochim Biophys Acta 2009; 1793(4): 697-709.

68. Goebel, H. H., Wisniewski, K. E. Current state of clinical and morphological features in human NCL. Brain Pathol 2004; 14(1): 61-9.

69. Kurachi, Y., Oka, A., Mizuguchi, M., Ohkoshi, Y., Sasaki, M. et al. Rapid immunologic diagnosis of classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology 2000; 54(8): 1676-80.

70. Orlin, A., Sondhi, D., Witmer, M. T., Wessel, M. M., Mezey, J. G. et al. Spectrum of ocular manifestations in CLN2-associated batten (Jansky-Bielschowsky) disease correlate with advancing age and deteriorating neurological function. PLoS One 2013; 8(8): e73128.

71. Steinfeld, R. Diagnostik und Therapie der neuronalen Zeroidlipofuszinosen aus Sicht des Neuropädiaters. Ophtalmologe 2010; 107: 616-620.

72. Hofmann, S. L., Das, A. K., Lu, J. Y., Wisniewski, K. E., Gupta, P. Infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: no longer just a 'Finnish' disease. Eur J Paediatr Neurol 2001; 5 Suppl A: 47-51.

73. Williams, R. E., Gottlob, B. D., Goebel, H. H., Winchester, B. G., Wheeler, R. B. CLN2 Classic Late Infantile NCL. In: Goebel, H. H. e. a., editor.: The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease). Second edition. IOS Press. 1999: 37-54.

74. Wisniewski, K. E., Kida, E., Connell, F., Zhong, N. Neuronal ceroid lipofuscinoses: research update. Neurol Sci 2000; 21(3 Suppl): S49-56.

75. Kohlschutter, A., Laabs, R., Albani, M. Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL): quantitative description of its clinical variability. Acta Paediatr Scand 1988; 77(6): 867-72.

76. Koul, R., Al-Futaisi, A., Ganesh, A., Rangnath Bushnarmuth, S. Late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN2/Jansky-Bielschowsky type) in Oman. J Child Neurol 2007; 22(5): 555-9.

77. Kravljanac, R., Staropoli, J. F., Sims, K., Jovic, N. J., Djric, M. Clinical and EEG characteristics of epilepsy in patients with neuronal ceroid lipofuscinosis.2012(p761).

78. Kohan, R., Pesaola, F., Guelbert, N., Pons, P., Oller-Ramirez, A. M. et al. The neuronal ceroid lipofuscinoses program: A translational research experience in Argentina. Biochim Biophys Acta 2015; 1852(10 Pt B): 2301-11.

79. Mole, S. E., Williams, R. E. Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses. In: Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Bird, T. D., Ledbetter, N., Mefford, H. C., Smith, R. J. H., Stephens, K., editors.: GeneReviews(R). Seattle (WA). 1993.

80. Lukacs, Z., Santavuori, P., Keil, A., Steinfeld, R., Kohlschutter, A. Rapid and simple assay for the determination of tripeptidyl peptidase and palmitoyl protein thioesterase activities in dried blood spots. Clin Chem 2003; 49(3): 509-11.

81. Anderson, G. W., Goebel, H. H., Simonati, A. Human pathology in NCL. Biochim Biophys Acta 2013; 1832(11): 1807-26.

82. Evidera, Wywich, K. A Clinician-Reported Outcome Evidence Dossier Prepared for BioMarin: The 0-6 Hamburg Scale (HML and ML) in Patients with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 (CLN2). BioMarin Studies 190-901 (HML) and 190-201 (ML)[Aufgerufen 16 May 2016

83. BioMarin Pharmaceuticals; A Phase 1/2 Open-Label Dose-Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Intracerebroventricular BMN 190 in Patients With Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (CLN2) Disease; (NCT01907087, 190-201); [Last Updated: April 25, 2016].

84. 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.[Aufgerufen am: 2015]. 2015

85. Dinceti, L., Farina, L., Tortori-Donati, P. Neurodegenerative disorders. In: Tortori-Donati, P., Rossi, A., Biancheri, R., editors.: Pediatric Neuroradiology: Brain. Springer-Verlag. New York. 2005: 723-26.

86. Seitz, D., Grodd, W., Schwab, A., Seeger, U., Klose, U. et al. MR imaging and localized proton MR spectroscopy in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19(7): 1373-7.

87. Dyke, J. P., Voss, H. U., Sondhi, D., Hackett, N. R., Worgall, S. et al. Assessing disease severity in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis using quantitative MR diffusion-weighted imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28(7): 1232-6.

88. Dyke, J. P., Sondhi, D., Voss, H. U., Shungu, D. C., Mao, X. et al. Assessment of disease severity in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis using multiparametric MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34(4): 884-9.

89. , Löbel, U., Nickel, M., Nestrasil, I., Sedlacik, J., Kohlschütter, A. et al. Brain volumetry and clinical scoring in patients with CLN2 disease: a diagnostic tool to monitor disease progression. European Journal of Paediatric Neurology[Aufgerufen 2013

90. Elleder, M., Dvorakova, L., Stolnaja, L., Vlaskova, H., Hulkova, H. et al. Atypical CLN2 with later onset and prolonged course: a neuropathologic study showing different sensitivity of neuronal subpopulations to TPP1 deficiency. Acta Neuropathol 2008; 116(1): 119-24.

91. Kousi, M., Lehesjoki, A. E., Mole, S. E. Update of the mutation spectrum and clinical correlations of over 360 mutations in eight genes that underlie the neuronal ceroid lipofuscinoses. Hum Mutat 2012; 33(1): 42-63.

92. Löbel, U., Nickel, M., Lezius, S., Fiehler, J., Nestrasil, I. et al. MRI Volumetry of Gray Matter Reveals a Unique Uniformity of Disease Progression in CLN2 Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. 2016.

93. Kleijnen Systematic Reviews Ltd., Ryder, S., Lang, S., Westwood, M., De Kock, S., Leadley, R. et al. A report on the burden, epidemiology, costs and treatments of Croid Lipofuscinois Type 2 (CLN2) for BioMarin[Aufgerufen 26 February 2016

94. 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.

95. Varni, J.M., PedsQL-4.0-Core-PT - Germany/German - Version of 27 Mar 15[Aufgerufen 1998

96. Desai, A. D., Zhou, C., Stanford, S., Haaland, W., Varni, J. W. et al. Validity and responsiveness of the pediatric quality of life inventory (PedsQL) 4.0 generic core scales in the pediatric inpatient setting. JAMA Pediatr 2014; 168(12): 1114-21.

97. Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Seid, M. The PedsQL as a pediatric patient-reported outcome: reliability and validity of the PedsQL Measurement Model in 25,000 children. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2005; 5(6): 705-19.

98. Varni, J.M., PedsQL-2.0-Family Impact Module - Germany/German - Version of 04 Apr 14 [Aufgerufen 1998

99. BioMarin Pharmaceuticals, Beurteilung der Lebensqualität bei CLN2 - Krankheit[Aufgerufen 2015

100. Schulz, A., Specchio, N., Gissen, P., al., e. Intracerebroventricular cerliponase alfa (BMN 190) in children with CLN2 disease: Results from a phase 1/2, open-label, dose-escalation study. 2016.

101. European Medicines Agency, Brineura - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004065/WC500229798.pdf, [Aufgerufen am: 23.06.2017]. 22.06.2017

102. Hobert, J. A., Dawson, G. Neuronal ceroid lipofuscinoses therapeutic strategies: past, present and future. Biochim Biophys Acta 2006; 1762(10): 945-53.

103. Vuillemenot, B. R., Kennedy, D., Reed, R. P., Boyd, R. B., Butt, M. T. et al. Recombinant human tripeptidyl peptidase-1 infusion to the monkey CNS: safety, pharmacokinetics, and distribution. Toxicol Appl Pharmacol 2014; 277(1): 49-57.

104. Chang, M., Cooper, J. D., Sleat, D. E., Cheng, S. H., Dodge, J. C. et al. Intraventricular enzyme replacement improves disease phenotypes in a mouse model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol Ther 2008; 16(4): 649-56.

105. Worgall, S., Sondhi, D., Hackett, N. R., Kosofsky, B., Kekatpure, M. V. et al. Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. Hum Gene Ther 2008; 19(5): 463-74.

106. Batten Disease SRA, Batten Disease Needs Assessment[Aufgerufen 2014

107. ICON Patient Reported Outcomes, Ballinger, R., Macey, J., Llewellyn, S., Patel, C., Eliasson, L. Challenges of livin with and caring for a child affected by CLN2 disease, a type of Batten disease. Foucs Groups and Home Surveys. Final Report.[Aufgerufen 8 July 2016

108. Pierret, C., Morrison, J. A., Kirk, M. D. Treatment of lysosomal storage disorders: focus on the neuronal ceroid-lipofuscinoses. Acta Neurobiol Exp (Wars) 2008; 68(3): 429-42.

109. Passini, M. A., Dodge, J. C., Bu, J., Yang, W., Zhao, Q. et al. Intracranial delivery of CLN2 reduces brain pathology in a mouse model of classical late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. J Neurosci 2006; 26(5): 1334-42.

110. Sondhi, D., Hackett, N. R., Apblett, R. L., Kaminsky, S. M., Pergolizzi, R. G. et al. Feasibility of gene therapy for late neuronal ceroid lipofuscinosis. Arch Neurol 2001; 58(11): 1793-8.

111. Sondhi, D., Peterson, D. A., Edelstein, A. M., del Fierro, K., Hackett, N. R. et al. Survival advantage of neonatal CNS gene transfer for late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Exp Neurol 2008; 213(1): 18-27.

112. Sondhi, D., Johnson, L., Purpura, K., Monette, S., Souweidane, M. M. et al. Long-term expression and safety of administration of AAVrh.10hCLN2 to the brain of rats and nonhuman primates for the treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Hum Gene Ther Methods 2012; 23(5): 324-35.

113. Geraets, R. D., Koh, S., Hastings, M. L., Kielian, T., Pearce, D. A. et al. Moving towards effective therapeutic strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. Orphanet J Rare Dis 2016; 11: 40.

114. Ul Hassan, A., Hassan, G., Rasool, Z. Role of stem cells in treatment of neurological disorder. Int J Health Sci (Qassim) 2009; 3(2): 227-33.

115. Kim, S. U., de Vellis, J. Stem cell-based cell therapy in neurological diseases: a review. J Neurosci Res 2009; 87(10): 2183-200.

116. Selden, N. R., Al-Uzri, A., Huhn, S. L., Koch, T. K., Sikora, D. M. et al. Central nervous system stem cell transplantation for children with neuronal ceroid lipofuscinosis. J Neurosurg Pediatr 2013; 11(6): 643-52.

117. Sands, M. S. Considerations for the treatment of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (infantile Batten disease). J Child Neurol 2013; 28(9): 1151-8.

118. Vuillemenot, B. R., Kennedy, D., Cooper, J. D., Wong, A. M., Sri, S. et al. Nonclinical evaluation of CNS-administered TPP1 enzyme replacement in canine CLN2 neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol Genet Metab 2015; 114(2): 281-93.

119. Banks, W. A. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. BMC Neurol 2009; 9 Suppl 1: S3.

120. Desnick, R. J. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. J Inherit Metab Dis 2004; 27(3): 385-410.

121. Desnick, R. J., Schuchman, E. H. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges. Annu Rev Genomics Hum Genet 2012; 13: 307-35.

122. Dickson, P. I. Novel treatments and future perspectives: outcomes of intrathecal drug delivery. Int J Clin Pharmacol Ther 2009; 47 Suppl 1: S124-7.

123. Hemsley, K. M., Luck, A. J., Crawley, A. C., Hassiotis, S., Beard, H. et al. Examination of intravenous and intra-CSF protein delivery for treatment of neurological disease. Eur J Neurosci 2009; 29(6): 1197-214.

124. Lachmann, R. H. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. Curr Opin Pediatr 2011; 23(6): 588-93.

125. Ohashi, T. Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. Pediatr Endocrinol Rev 2012; 10 Suppl 1: 26-34.

126. Katz, M. L., Coates, J. R., Sibigtroth, C. M., Taylor, J. D., Carpentier, M. et al. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in a canine model of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN2 disease). J Neurosci Res 2014; 92(11): 1591-8.

127. Vuillemenot, B. R., Katz, M. L., Coates, J. R., Kennedy, D., Tiger, P. et al. Intrathecal tripeptidyl-peptidase 1 reduces lysosomal storage in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol Genet Metab 2011; 104(3): 325-37.

128. Xu, S., Wang, L., El-Banna, M., Sohar, I., Sleat, D. E. et al. Large-volume intrathecal enzyme delivery increases survival of a mouse model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Mol Ther 2011; 19(10): 1842-8.

129. Macauley, S. L., Sands, M. S. Promising CNS-directed enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. Exp Neurol 2009; 218(1): 5-8.

130. Wisniewski, K. E., Kida, E., Golabek, A. A., Kaczmarski, W., Connell, F. et al. Neuronal ceroid lipofuscinoses: classification and diagnosis. Adv Genet 2001; 45: 1-34.

131. Williams, R. E. NCL Incidence and Prevalence Data. In: Mole, S. E., Williams, R. E., Goebel, H. H., editors.: The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease). Second edition. Oxford University Press. Oxford. 2011: 361-365.

132. Cooper, J. D., Tarczyluk, M. A., Nelvagal, H. R. Towards a new understanding of NCL pathogenesis. Biochim Biophys Acta 2015; 1852(10 Pt B): 2256-61.

133. Claussen, M., Heim, P., Knispel, J., Goebel, H. H., Kohlschutter, A. Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. Am J Med Genet 1992; 42(4): 536-8.

134. Uvebrant, P., Hagberg, B. Neuronal ceroid lipofuscinoses in Scandinavia. Epidemiology and clinical pictures. Neuropediatrics 1997; 28(1): 6-8.

135. Verity, C., Winstone, A. M., Stellitano, L., Will, R., Nicoll, A. The epidemiology of progressive intellectual and neurological deterioration in childhood. Arch Dis Child 2010; 95(5): 361-4.

136. Augestad, L. B., Flanders, W. D. Occurrence of and mortality from childhood neuronal ceroid lipofuscinoses in norway. J Child Neurol 2006; 21(11): 917-22.

137. Poupetova, H., Ledvinova, J., Berna, L., Dvorakova, L., Kozich, V. et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inherit Metab Dis 2010; 33(4): 387-96.

138. destatis - Genesis-Online Datenbank, Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht: Ergebnis - 12612-0001. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=BB3C1D3D782088E67D24FB2A91E8135C.tomcat_GO_1_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1495801505962&step=3, [Aufgerufen am: 26.5.2017]. 2017

139. BioMarin Pharmaceuticals, BMN190 Wirkstoff: Cerliponase Alfa. Lösung zur intracerebroventrikulären Infusion (ICV). Zur Behandlung von Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2, Tripeptidyl-Peptidase-1-(TPP 1)-Mangel). URL: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/klinPr/compUse/Tabelle/_node.html, [Aufgerufen am: 29.5.2017]. 01.07.2016

140. DEM-Child, Project Periodic Report - Prevalence figures September 2014. URL: http://www.dem-child.eu/index.php/wp03-epidemiology-natural-history.html, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 2017

141. destatis - Genesis-Online Datenbank, Bevölkerung: Deutschland Stichtag. Fortschreibung des Bevölkerungsstands: Ergebnis - 12411-0001. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=BB3C1D3D782088E67D24FB2A91E8135C.tomcat_GO_1_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1495803021238&step=3, [Aufgerufen am: 26.5.2017]. 2017

142. destatis - Genesis-Online Datenbank, Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland von 2014 bis 2060. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Basis: 31.12.2013. Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung. Ergenis 12421-0001. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=BB3C1D3D782088E67D24FB2A91E8135C.tomcat_GO_1_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1495804551840&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf, [Aufgerufen am: 26.5.2017]. 2013

143. Bundesministerium für Gesundheit, Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf, [Aufgerufen am: 29.52017]. 2016

144. Barcenas, M., Xue, C., Marushchak-Vlaskin, T., Scott, C. R., Gelb, M. H. et al. Tandem mass spectrometry assays of palmitoyl protein thioesterase 1 and tripeptidyl peptidase activity in dried blood spots for the detection of neuronal ceroid lipofuscinoses in newborns. Anal Chem 2014; 86(15): 7962-8.

145. Kingma, S. D., Bodamer, O. A., Wijburg, F. A. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015; 29(2): 145-57.

146. Waggoner, D. J., Tan, C. A. Expanding newborn screening for lysosomal disorders: opportunities and challenges. Dev Disabil Res Rev 2011; 17(1): 9-14.

147. BioMarin Pharmaceuticals; A Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Intracerebroventricular BMN 190 in Pediatric Patients < 18 Years of Age With CLN2 Disease; (NCT02678689, 190-203); [Last Updated: May 12, 2017].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Cerliponase alfa	CLN2* Patienten	Zyklisch	26	14
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. ** Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet*				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entsprechend der Zulassung beträgt die empfohlene Dosis Cerliponase alfa zweiwöchentlich 300 mg. Cerliponase alfa wird intracerebroventrikulär infundiert [1]. Es handelt sich folglich um einen zyklischen Behandlungsmodus mit 26 Behandlungen pro Jahr. Ein Zyklus beträgt 14 Tage. Die Behandlung des TPP1-Mangels mit Cerliponase alfa als Enzymersatztherapie bedeutet eine kontinuierliche, chronische Therapie. Cerliponase alfa wird bei allen Patienten mit diagnostiziertem TPP1 Mangel nach dem gleichen Behandlungsmodus angewendet.

Da es sich bei Cerliponase alfa um ein Orphan Arzneimittel handelt, ist die Angabe einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich, zumal keine zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet existiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Cerliponase alfa	CLN2* Patienten	Zyklisch	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. ** Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet*			

Bei Cerliponase alfa handelt es sich um eine kontinuierlich anzuwendende Enzymersatztherapie, die den der Erkrankung zugrundeliegenden TPP1 Mangel substituiert. Da es sich bei CLN2 um eine genetische Erkrankung handelt, ist eine chronische Therapie mit Cerliponase alfa angezeigt. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Cerliponase alfa und wird jede zweite Woche einmal durch intracerebroventrikuläre Infusion verabreicht, so dass 26 Behandlungszyklen pro Jahr notwendig sind [1]. Die Zahl der Behandlungstage pro Jahr beträgt insofern 365 Tage. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie existiert nicht.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Cerliponase alfa	CLN2* Patienten	365	300 mg	7.800 mg DDD entspricht 21,37 mg
** Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet*				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Cerliponase alfa wird über intracerebroventrikuläre Infusion mittels einer Medikamentenpumpe und eines Katheters direkt in die Cerebrospinalflüssigkeit verabreicht. Die empfohlene Dosis stellt eine fixe Dosierung dar und beträgt 300 mg Cerliponase alfa. Bei 26 Zyklen pro Jahr beträgt die jährliche Gesamtdosis 7.800 mg. Die ‚Defined Daily Dose' (DDD) beträgt somit 21,37 mg pro Tag bei 365 Tagen im Jahr.

Eine Packung Cerliponase alfa enthält insgesamt drei Flaschen: 2 Flaschen mit jeweils 5 ml 150 mg Cerliponase alfa in 5 ml Lösung. Eine weitere Flasche enthält 5 ml Spüllösung. Die Spüllösung muss im Anschluss an die Gabe von Cerliponase alfa gegeben werden. Die empfohlene Dosis von 300 mg pro Behandlungszyklus wird somit mit 2 Flaschen mit jeweils 150 mg Cerliponase alfa bereitgestellt.

Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, werden niedrigere Dosierungen empfohlen, die in Abhängigkeit der Gehirnmasse geschätzt worden sind. Für Patienten zwischen Geburt und < 6 Monate wird eine Dosis von 100 mg Cerliponase alfa pro Behandlung empfohlen. Für Patienten zwischen 6 Monaten und < 1 Jahr werden 150 mg Cerliponase alfa empfohlen. Patienten zwischen 1 Jahr und 2 Jahren sollten 200 mg Cerliponase alfa bei den ersten 4 Behandlungen erhalten; ab der fünften Behandlung werden 300 mg Cerliponase alfa empfohlen [1].

Tabelle 3-19: Dosierungen und Volumen von Brineura

Altersgruppen	**In jeder zweiten Woche verabreichte Gesamtdosis (mg)**	**Volumen der Brineura-Lösung (ml)**
Geburt bis < 6 Monate	100	3,3
6 Monate bis < 1 Jahr	150	5
1 Jahr bis < 2 Jahre	200 (die ersten 4 Dosen) 300 (nachfolgende Dosen)	6,7 (die ersten 4 Dosen) 10 (nachfolgende Dosen)
2 Jahre und älter	300	10

Da die ersten Krankheitssymptome erst im Alter zwischen 2 – 4 Jahren auftreten wird in den meisten Fällen die Standarddosis von 300 mg verabreicht werden. Solange kein Neugeborenen-Screening durchgeführt wird, um Patienten mit TPP1-Mangel frühzeitig zu identifizieren, können höchstens Geschwisterkinder früher als 2 Jahre identifiziert und mit Cerliponase alfa behandelt werden. Da die Behandlung von Patienten jünger als 2 Jahre somit eher die Ausnahme darstellt, werden die nachfolgenden Berechnungen auf der Basis von 300 mg vorgenommen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Cerliponase alfa	30.471,71	28.732,97

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Preis des pharmazeutischen Unternehmers (PPU) von Cerliponase alfa beträgt 24.813,90 Euro entsprechend der Preisangaben in der Lauer-Taxe vom 1. Juli 2017 [2].

Der Preis des pharmazeutischen Unternehmers übersetzt sich entsprechend der Arzneimittelpreisverordnung in den Apothekenverkaufspreis in Höhe von 30.471,71 Euro. Dieser Betrag setzt sich zusammen aus dem Apothekeneinkaufspreis, der die Großhandelsmarge in Höhe von 3,15 %, maximal 37,50 Euro bezogen auf den Herstellerabgabepreis (PPU), sowie den Sockelbetrag in Höhe von 0,70 Euro enthält. Der Apothekeneinkaufspreis erhöht sich um die Apothekenmarge, die sich zusammensetzt aus einem prozentualen Anteil von 3 % und einem Fixbetrag von 8,35 Euro plus 0,16 Euro Notdienstpauschale. Auf diesen Betrag wird wiederum die Mehrwertsteuer in Höhe von 19% angewendet, so dass sich der Apothekenverkaufspreis in Höhe von 30.471,71 ergibt. Die Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte ergeben den GKV-Nettopreis: vom Apothekenverkaufspreis wird der gesetzliche Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des PPU gemäß § 130a Abs. 1 SGB V abgezogen, sowie der Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V in Höhe von 1,77 Euro. Daraus resultiert ein Nettopreis für die GKV in Höhe von 28.732,97 Euro pro Packung Cerliponase alfa [2-4].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Cerliponase alfa	CLN2* Patienten	Implantation des Katheters für den intracerebro-ventrikulären Zugang	1 - malig vor Beginn der Therapie	1
		Vorbehandlung mit Antihistaminika	1	26
		Vorbehandlung mit Antipyretika	1	26
		Grundpauschale lt. EBM GOP 01321	1	4
		Infusion lt. EBM GOP 02100	1	26
		Versichertenpauschale GOP 04000 (Pädiatrie)	1	4
		Zuschlag zur Versichertenpauschale bei chronischen Erkrankungen GOP 04220 (Pädiatrie)	1	4
		Zuschlag zu GOP 04220 GOP 04221		4
		Zuschlag zu GOP 04220 GOP 04222		4
		Problemorientiertes ärztliches Gespräch 04230 (Pädiatrie)	1	4
		EKG: GOP 03321		2
		Laboruntersuchung CSF: GOP 32843		26
		Infusionsset inkl Filter		26
** Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet*				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen betreffen zunächst die Implantation des Katheters zur Applikation von Cerliponase alfa über eine intracerebroventrikulären Infusion. Die Implantation des Katheters muss im Rahmen einer stationären Leistung erbracht werden. Hierzu werden die durchschnittlichen Kosten der Fallpauschale B20F des Fallpauschalenkatalogs des deutschen DRG-Systems zugrunde gelegt [5].

Cerliponase alfa darf ausschließlich in einem klinischen Umfeld von Ärzten, die über Erfahrung in der intracerebroventrikulären Anwendung von Arzneimitteln verfügen, verabreicht werden. Cerliponase alfa wird per Infusion mittels eines chirurgisch implantierten Reservoirs und Katheters (intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung) in die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) appliziert. Die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung muss vor der ersten Infusion implantiert werden. Die implantierte intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung muss geeignet sein, den Zugang zu den Hirnventrikeln zur therapeutischen Verabreichung zu gewährleisten [1].

Zur Kontrolle allergischer Reaktionen wird 30 bis 60 Minuten vor dem Beginn der Infusion eine Prämedikation der Patienten mit Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika empfohlen.

Die Vorbereitung und Verabreichung von Cerliponase alfa muss unter Anwendung einer strikt aseptischen Technik erfolgen. Das Infusionsset bestehend aus Schlauch, Filter und Nadeln darf nur einmalig in der programmierbaren Infusionspumpe eingesetzt werden. Es wird empfohlen, bei jeder Behandlung CSF-Proben zu entnehmen, die routinemäßig zur Untersuchung ins Labor geschickt werden, um subklinische Infektionen an der Vorrichtung aufzudecken [1]. Hierzu wird gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab die Gebührenordnungsposition 32843 angesetzt [6].

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 [1]. Da die Zahl der Patienten mit kardialen Komplikationen nicht bekannt ist, werden als zusätzliche GKV Leistung die Kosten für das EKG gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab mit der Gebührenordnungsposition 03321 zweimal im Jahr angenommen [6].

Die ärztlichen Leistungen, die im Rahmen der Arzneimittelgabe bzw. der Infusion anfallen, werden entsprechend dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab 2017 kalkuliert [6]. Diese Leistungen umfassen die Grundpauschale (GOP 01321), die Infusionstherapie (GOP 02100), die Versichertenpauschale für pädiatrische Leistungen (GOP 04000), den Zuschlag zu der Versichertenpauschale nach der Gebührenordnungsposition 04000 für die Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung (GOP 04220), den Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 04220 für die intensive

Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung (GOP 04221), sowie den Zuschlag zu der Gebührenposition 04220 (GOP 04222) und das problemorientierte ärztliche Gespräch, das aufgrund von Art und Schwere der Erkrankung erforderlich ist (GOP 04230). Da die Leistungen von Fachärzten der Pädiatrie bzw. Neuropädiatrie durchgeführt werden, kommt ein Zuschlag von 60% auf die Bewertung der Versichertenpauschale (04000) hinzu.

Aufgrund des Schweregrades der CLN2 Erkrankung und der Komplexität der Behandlung mit Cerliponase alfa unter aseptischen Bedingungen wird die Behandlung zumeist in spezialisierten Zentren oder Kliniken durchgeführt. Aktuell ist nur die Universitätsklinik Hamburg Eppendorf in der Behandlung der CLN2 Erkrankung mit Cerliponase alfa erfahren. Ambulante Leistungen von Universitätskliniken werden im Allgemeinen gemäß § 117 SGB V (Hochschulambulanzen) abgerechnet und erstattet, sofern die Indikation in dem entsprechenden Katalog aufgenommen worden ist [3]. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Dauer der Infusion besteht auch die Möglichkeit der Abrechnung teilstationärer Tagessätze. Zusätzlich existieren in einigen Bundesländern regionale Vereinbarungen zur Abrechnung und Erstattung der Leistungen der Enzymersatztherapie durch die Krankenhäuser. Für die Berechnung der Kosten der zusätzlichen GKV Leistungen im Rahmen der Behandlung mit Cerliponase alfa wird dennoch auf den Einheitlichen Bewertungsmaßstab abgestellt, da diese ambulanten Leistungen bundesweit Gültigkeit haben [6].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Implantation des Katheters für die intrazerebro-ventrikuläre Infusion	Fallpauschale B20F: durchschnittliche Kosten gemäß DRG-Browser 5.803,- €
Vorbehandlung mit Antihistaminika Cetirizin Hexal Saft 75 ml	5,89 € (2,5 ml = 0,20 €)
Vorbehandlung mit Antipyretika Paracetamol Ratiopharm Saft 100 ml	2,84 € (5 ml = 0,14 €)
GOP 01321 einmal / Quartal	16,74 €
GOP 02100 Infusionstherapie	6,00 €
GOP 04000	24,85 € (bis 5 Jahre) * 1,6 (fachärztliche Leistung) 15,80 € (5 – 18 Jahre) * 1,6 (fachärztliche Leistung
GOP 04220	13,69 €
GOP 04221	4,21 €
GOP 04222	1,05 €
GOP 04230 (> 10 Minuten)	9,48 €
GOP 03321 (EKG)	21,06 €
GOP 32834 (Erreger aus Liquor)	16,50 €
Infusionsset, (Schlauch, Filter, Port-Nadel)	0,86 € (Fresenius), 6,52 € (B.Braun Filter), 13,69 € (Deltec Gripper Port needle)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zusätzlichen GKV Leistungen, die bei der Behandlung mit Cerliponase alfa anfallen, sind in Tabelle 3-22 aufgelistet. Vor Beginn der eigentlichen Therapie ist es erforderlich, den Patienten einen Katheter mit Reservoir zu implantieren, um die Infusion von Cerliponase alfa in die Cerebrospinalflüssigkeit zu ermöglichen. Dieser chirurgische Eingriff wird mit dem OPS Kode 5-014.a verschlüsselt und wird entsprechend dem Fallpauschalenkatalog des deutschen DRG-Systems mit der Fallpauschale B20F erstattet [5, 7]. Die durchschnittlichen Kosten der DRG B20F betragen laut DRG-Browser 2017 5.803,00 Euro [8]. Die Implantation des Katheters stellt eine einmalige Leistung vor Beginn der Therapie mit Cerliponase alfa dar.

Die Kosten für die Vorbehandlung mit Antihistaminika und Antipyretika wurden der Lauertaxe entnommen. Für die Behandlung der Kinder, die potenziell Schluckbeschwerden haben, wurde eine flüssige Form gewählt. Die Kosten betragen für Ceterizin Saft 0,20 Euro und für Paracemol Saft 0,14 Euro pro Anwendung [9, 10].

Die ärztlichen Leistungen werden nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab kalkuliert. Die Leistungen beziehen sich auf pädiatrische Leistungen durch Fachärzte für chronisch kranke Patienten. Die Gebührenordnungspositionen 01321, 04000, 04220, 04221, 04222 und 04230 können einmal im Behandlungsfall, d.h., pro Quartal, abgerechnet werden [6]. In Bezug auf die GOP 04000 wird angenommen, dass die Hälfte der Patienten jünger als 5 Jahre ist, während die andere Hälfte älter als 5 Jahre ist. Für diese GOP wird der 1,6 – fache Satz angewendet.

Die intracerebroventrikuläre Infusion wird derzeit nur unzureichend im EBM Katalog abgebildet, wenn man bedenkt, dass die Infusion ca. 4,5 Stunden dauert. Die entsprechende GOP 02100 für Infusionstherapie wird mit 6,00 Euro bewertet [6]. Für die Infusion selbst wird ein steriles Infusionsset benötigt, das sich aus einem Schlauch, einem speziellen Infusionsfilter und einer Port-Nadel zusammensetzt [1]. Die Kosten für das Infusionsset wurden entsprechend der Preise der Anbieter Fresenius, B.Braun Sterifix und Servoprax für den Verlängerungsschlauch, den Filter und die Nadeln berechnet [11-13]. Notwendige Spritzen werden gemäß EBM Katalog nicht separat erstattet.

In der Fachinformation zu Cerliponase alfa wird empfohlen, dass zweimal jährlich ein EKG durchgeführt werden soll für Patienten ohne kardiale Komplikationen. Bei Patienten mit kardialen Problemen sollte während jeder Infusion ein EKG Monitoring durchgeführt werden. Da die Zahl der Patienten mit kardialen Problemen nicht bekannt ist werden die Kosten für das EKG zweimal pro Jahr angesetzt. Laut EBM Katalog (GOP 03321) wird ein EKG mit 21,06 Euro bewertet [6].

Aus prophylaktischen Gründen sollte die Cerebrospinalflüssigkeit bei jeder Behandlung auf Erreger untersucht werden, um Infektionen ausschließen zu können. Diese Leistung wird durch die GOP 32834 abgebildet und mit 16,50 Euro bewertet [6].

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Cerliponase alfa	CLN2* Patienten	Implantation des Katheters für die intrazerebro-ventrikuläre Infusion	5.803,00 €	26 (19 – 37) 150.878 (110.257 – 214.711)
		Vorbehandlung mit Antihistaminika Cetirizin Hexal Saft 75 ml	=0,20 € * 26 = 5,20 €	135,20 (98,80 – 192,40)
		Vorbehandlung mit Antipyretika Paracetamol Saft 100 ml	0,14 € * 26 = 3,64 €	94,64 (69,16 – 134,68)
		GOP 01321 einmal / Quartal	16,74 € * 4 = 66,96	1.740,96 (1,272,24 – 2.477,52)
		GOP 02100 Infusionstherapie	6,00 € * 26 = 156,00 €	4.056,00 (2.964,00 – 5.772,00)
		GOP 04000	32,52 € * 4 = 130,08	3.382,08 (2.471,52 – 4.812,96)
		GOP 04220	13,69 € * 4 = 54,76 €	1.423,76 (1.040,44 – 2.026,12)
		GOP 04221	4,21 € * 4 = 16,84 €	437,84 (319,96 – 623,08)
		GOP 04222	1,05 € * 4 = 4,20 €	109,20 (79,80 – 155,40)
		GOP 04230 (> 10 Minuten)	9,48 € * 4 = 37,92 €	985,92 (720,48 – 1.403,04)
		GOP 03321 (EKG)	21,06 * 2 = 42,12 €	1.095,12 (800,28 – 1.558,44)
		GOP 32834 (Erreger aus Liquor)	16,50 € * 26 = 330,00 €	8.580,00 (6.270,00 – 12.210,00)

		Infusionsset, (Schlauch, Filter, Port-Nadel)	21.07 € * 26 = 547,82	14.243,32 (10.408,58 – 20.269,34)
** Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet*				

Die zusätzlichen GKV Leistungen und Kosten pro Patient pro Jahr sowie die Gesamtkosten für die Zielpopulation sind in Tabelle 3-23 dargestellt. Die Kosten für die Implantation des Katheters sind einmalige Kosten, die vor der ersten Behandlung anfallen. Die übrigen Kosten fallen kontinuierlich an.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Cerliponase alfa	CLN2* Patienten	7.198,54 zusätzliche GKV Kosten + 747.057,22 Cerliponase alfa = 754.255,76 (748.452,76 in den Folgejahren)	187.162,04 zusätzliche GKV Kosten + 19.423.487,72 = 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: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. ** Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet*			

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung der CLN2 Patienten mit Cerliponase alfa sowie der zusätzlichen GKV Kosten werden in Tabelle 3-24 zusammengefasst. Die zusätzlichen GKV Kosten pro Patient summieren sich auf 7.198,54 Euro, inklusive der Implantation des Katheters. Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Behandlung mit Cerliponase alfa betragen 747.057,22 Euro bei einer Dosierung von 300 mg pro Behandlung. Die zusätzlichen GKV Kosten betragen in den Folgejahren 1.395,54 Euro, da der Krankenhausaufenthalt für die Implantation entfällt, so dass sich die Gesamtkosten pro Behandlung entsprechend reduzieren. Im ersten Behandlungsjahr betragen die Gesamtkosten der Behandlung 754.255,76 Euro pro Patient, in den Folgejahren 748.452,76 Euro.

Bei einer angenommenen Prävalenz von 26 Patienten betragen die gesamten GKV Kosten für die Behandlung der CLN2 Patienten 19.610.649,76 Euro pro Jahr. Unter Berücksichtigung der Unsicherheitsspanne, die Patientenzahlen zwischen 19 und 37 Patienten ausweist, liegen die gesamten GKV Kosten zwischen 14.330.859,44 Euro und 27.907.463,12 Euro im ersten Jahr. In den Folgejahren reduzieren sich die gesamten GKV Kosten auf 19.459.771,76 Euro für 26 Patienten, 14.220.602,44 Euro für 19 Patienten und 27.692.752,12 Euro für 37 Patienten.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die klinische Studie 190-201/202 zu Cerliponase alfa hat Patienten im Alter zwischen 3 – 15 Jahren eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patienten, für die ein paarweiser Vergleich mit einer historischen Kontrollpopulation durchgeführt worden ist, betrug 4,7 Jahre, mit einer Spannweite von 3,5 – 7,7 Jahren.

Von den ursprünglich eingeschlossenen 24 Patienten hat nur ein Patient die Studie nach der ersten Infusion abgebrochen, 23 haben Patienten die Studie abgeschlossen und die Behandlung auch in der Extensionsstudie fortgesetzt.

Werden diese Ergebnisse als Maßstab für die Versorgungsanteile verwendet, kann davon ausgegangen werden, dass ca. 96 % der CLN2 Patienten eine dauerhafte Behandlung in Anspruch nehmen.

Die tatsächlichen Versorgungsanteile werden zunächst geringer ausfallen, da Patienten aus Deutschland an den Studien 190-202 und 190-203 teilnehmen, die noch bis 2020 laufen. So werden 12 Patienten der Studie 190-202 in Deutschland behandelt und 3 Patienten der Studie 190-203. An dem von BioMarin durchgeführten ‚Compassionate Use Program' nehmen aktuell 5 Patienten teil, die ab Juli 2017 mit kommerzieller Ware weiter versorgt werden.

Unklar ist, ob ältere CLN2 Patienten, die bereits ihre psychomotorischen Funktionen verloren haben, mit Cerliponase alfa behandelt werden. Von den 30 lebenden Patienten des DEM-Child Registers werden demnach in den kommenden Jahren ca. 15 Patienten mit Cerliponase alfa behandelt, da die übrigen Patienten noch in die laufenden Studien eingeschlossen sind.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die erwarteten Versorgungsanteile liegen bei ca. 50 % der Prävalenz der CLN2 Patienten in Deutschland in den kommenden 3 Jahren. Dadurch reduziert sich die Zahl der behandelbaren GKV Patienten auf 13 Patienten. Entsprechend reduzieren sich die Gesamtkosten der GKV auf ca. 9,8 Mio. Euro pro Jahr.

Die Schätzung beinhaltet keine Modellierung der Therapieeffekte, die durch Cerliponase alfa zu erwarten sind. In den klinischen Studien hat sich eine Stabilisierung der Krankheitsprogression bei einem Großteil der Patienten gezeigt, so dass bei dauerhafter Wirksamkeit davon auszugehen ist, dass die Prävalenz der CLN2 Erkrankung steigt. Die Wirksamkeit von Cerliponase alfa in Bezug auf die Mortalität der CLN2 Patienten lässt sich aktuell auf Basis der vorliegenden Daten noch nicht einschätzen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Darstellung der Kosten im Abschnitt 3.3 wurden offizielle Quellen verwendet. Maßgeblich für die Angaben zum Anwendungsbereich und zur Dosierung von Cerliponase alfa sind die Zulassungsunterlagen, insbesondere die Fachinformation.

Die Kosten für die zusätzlichen GKV Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen. Die Kosten für stationäre Leistungen dem Fallpauschalenkatalog und dem DRG-Browser des InEK.

Kosten für Arzneimittel wurden entsprechend der Lauer-Taxe abgebildet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency, Brineura - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004065/WC500229798.pdf, [Aufgerufen am: 23.06.2017]. 22.06.2017

2. Institut für Arzneispezialitäten (IFA), Auftragsbestätigung Brineura Preisinformation.[Aufgerufen am: 12.06.2017]. 2017

3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). URL: https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 2017

4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). URL: https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ampreisv/gesamt.pdf, [Aufgerufen am: 29.5.2017]. 2017

5. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), Fallpauschalenkatalog. URL: http://www.g-drg.de/G-DRG-System_2017/Fallpauschalen-Katalog2/Fallpauschalen-Katalog_2017, [Aufgerufen am: 29.5.2017]. 2017

6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab. Stand: 1. Quartal 2017. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_1._Quartal_2017.pdf, [Aufgerufen am: 29.5.2017]. 2017

7. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Infrormation (DIMDI), Operationen und Prozedurenschlüssel 2017. URL: https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/ops/version2017/systematik/, [Aufgerufen am: 29.5.2017]. 2017

8. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), Report Browser 2017. URL: http://www.g-drg.de/G-DRG-

System_2017/Abschlussbericht_zur_Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report_Browser/Report-Browser_2017, [Aufgerufen am: 29.5.2017]. 2017

9. Lauer Fischer, Cetirizin Hexal Saft bei Allergien, 75 ml. URL: www.lauer-fischer.de, [Aufgerufen am: 22.06.2017]. 2017

10. Lauer Fischer, Paracetamol Ratiopharm Saft, 100 ml. URL: www.lauer-fischer.de, [Aufgerufen am: 22.06.2017]. 2017

11. Deltec Gripper, Gripper(r) Plus Sicherheits-Portnadeln. URL: https://www.servoprax.de/shop/unser-angebot/medical-products/hospitalbedarf/infusion-injektion/gripper-plus-sicherheits-portnadeln, [Aufgerufen am: 29.06.2017]. 2017

12. B.Braun, Sterifix Infusionsfilter 0,2 µm mit ungeladener Membran. URL: https://intermedical24.de/b-braun-sterifix-infusionsfilter-0-2-m-mit-ungeladener-membran.html, [Aufgerufen am: 29.06.2017]. 2017

13. Fresenius Kabi, Fresenius Injectomat-Leitung PE 150cm. URL: http://www.mercateo.com/p/537-265179/Fresenius_Injectomat_Leitung_PE_150cm_200_Stueck.html, [Aufgerufen am: 29.06.2017]. 2017

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Ausführungen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beziehen sich auf die Fachinformation zu Cerliponase alfa (Brineura®) sowie die Angaben und Ausführungen im EPAR [1, 2].

Brineura® (Cerliponase alfa) darf ausschließlich in einem klinischen Umfeld von Ärzten, die über Erfahrung in der intracerebroventrikulären Anwendung von Arzneimitteln verfügen, verabreicht werden.

Die Vorbereitung und Verabreichung muss unter Anwendung einer strikt aseptischen Technik erfolgen. In klinischen Studien wurden Fälle von Infektionen beobachtet, die durch die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung verursacht wurden. In diesen Fällen wurden Antibiotika verabreicht, die intracerebroventrikuläre 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 intracerebroventrikuläre 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 intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung festzustellen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation [1]). 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.

Die Vitalzeichen der behandelten Patienten 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 CLN2 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 der Fachinformation [1]).

Die behandelnden Ärzte müssen die Patienten in Bezug auf potenzielle Hypersensitivitätsreaktionen überwachen. 30 bis 60 Minuten vor dem Beginn der Infusion wird eine Prämedikation der Patienten mit Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika empfohlen.

Bei Patienten, die Unverträglichkeiten gegenüber der Infusion zeigen, kann eine Anpassung der Dosis erwogen werden. Die Dosis kann um 50 % reduziert und/oder die Infusionsrate kann verlangsamt werden. Falls die Infusion aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion unterbrochen wird, sollte sie mit einer Infusionsrate erneut gestartet werden, die etwa die Hälfte der anfänglichen Infusionsrate ausmacht, bei der die Überempfindlichkeitsreaktion aufgetreten

ist. Bei Patienten, die Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder eine reduzierte geistige Verfassung aufweisen, die nach Ansicht des behandelnden Arztes auf einen möglichen Anstieg des Hirndrucks zurückzuführen sein können, sollte die Infusion unterbrochen und/oder die Infusionsrate verlangsamt werden. Diese Vorsichtsmaßnahmen sind bei Patienten unter 3 Jahren besonders wichtig.

Gegenanzeigen

Brineura ist kontraindiziert bei lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, wenn eine Rechallenge nicht erfolgreich war (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) [1]. Brineura ist kontraindiziert bei CLN2 Patienten mit ventrikulo-peritonealen Shunts.

Brineura darf nicht verabreicht werden, wenn es Anzeichen für eine akute Undichtigkeit der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung oder einen Defekt an der Vorrichtung gibt oder wenn eine vorrichtungsbedingte Infektion vorliegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation [1]).

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

Kinder und Jugendliche

Bei der Einleitung der Behandlung in klinischen Studien gab es keine Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf und für Kinder unter 2 Jahren sind keine klinischen Daten verfügbar. Bei Patienten mit fortgeschrittener CLN2 und bei Neugeborenen kann die Integrität der Blut-Hirn-Schranke herabgesetzt sein. Die Auswirkungen einer möglicherweise erhöhten Exposition der Peripherie gegenüber dem Arzneimittel sind nicht bekannt.

Anaphylaxie

In klinischen Studien wurden mit Brineura keine anaphylaktischen Reaktionen berichtet, ein Anaphylaxie-Risiko kann aber nicht ausgeschlossen werden. Medizinisches Fachpersonal muss sich der möglichen Anzeichen einer Anaphylaxie bewusst sein, z. B.: generalisierte Urtikaria, Juckreiz oder Flush, Schwellung der Lippen, Zunge und/oder des Gaumenzäpfchens, Dyspnoe, Bronchospasmen, Stridor, Hypoxämie, Hypotonie, Synkope oder Inkontinenz. Als Vorsichtsmaßnahme müssen bei der Verabreichung von Brineura die entsprechenden medizinischen Versorgungsmöglichkeiten bereitstehen. Wenn eine Anaphylaxie auftritt, ist bei einer erneuten Verabreichung Vorsicht geboten.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 44 mg Natrium pro Durchstechflasche Brineura und Spüllösung. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei Cerliponase alfa handelt es sich um ein rekombinantes humanes Protein und eine systemische Exposition ist aufgrund der intracerebroventrikulären Verabreichung begrenzt; deshalb ist das Auftreten von Wechselwirkungen zwischen Cerliponase alfa und Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Brineura bei schwangeren Frauen vor. Es wurden mit Brineura keine Tierstudien zur Fortpflanzung durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Brineura schädigende Auswirkungen auf einen Fötus haben kann, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird, oder ob es Auswirkungen auf die Reproduktionskapazität hat. Brineura sollte nur an eine schwangere Frau verabreicht werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Es liegen keine Daten zum Übergang von Cerliponase alfa in die Muttermilch, zu Auswirkungen von Cerliponase alfa auf ein gestilltes Kind oder zu Auswirkungen auf die Milchproduktion vor. Das Stillen soll während der Behandlung mit Brineura unterbrochen werden.

Mit Cerliponase alfa wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren oder Menschen durchgeführt.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis 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.

Die für Patienten gewählte Dosierung hängt vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung ab und sollte dementsprechend angepasst werden (siehe Tabelle 3-25). Die empfohlene Dosis für Patienten unter 3 Jahren beruht auf der noch andauernden klinischen Studie 190-203, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Tabelle 3-25: Dosierungen und Volumen von Brineura

Altersgruppen	**In jeder zweiten Woche verabreichte Gesamtdosis (mg)**	**Volumen der Brineura-Lösung (ml)**
Geburt bis < 6 Monate	100	3,3
6 Monate bis < 1 Jahr	150	5
1 Jahr bis < 2 Jahre	200 (die ersten 4 Dosen) 300 (nachfolgende Dosen)	6,7 (die ersten 4 Dosen) 10 (nachfolgende Dosen)
2 Jahre und älter	300	10

Art der Anwendung

Sowohl Brineura als auch die Spüllösung dürfen ausschließlich intracerebroventrikulär verabreicht werden. Jede Durchstechflasche Brineura und Spüllösung ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Brineura wird per Infusion mittels eines chirurgisch implantierten Reservoirs und Katheters (intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung) in die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) appliziert. Die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung muss vor der ersten Infusion implantiert werden. Die implantierte intracerebroventrikuläre 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 intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung durchzuspülen, um Brineura vollständig zu verabreichen sowie die Durchgängigkeit der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung zu gewährleisten (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). 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.

Intracerebroventrikuläre Infusion von Brineura

Brineura muss vor der Spüllösung verabreicht werden.

1. Beschriften Sie den Infusionsschlauch mit „Nur zur intracerebroventrikulären Infusion“.

2. Schließen Sie die Spritze mit der Brineura-Lösung an den Verlängerungsschlauch an, wenn einer verwendet wird, oder schließen Sie die Spritze an das Infusionsbesteck an. Das Infusionsbesteck muss mit einem 0,2 µm Inline-Filter ausgestattet sein (Abbildung 3-8).

3. Füllen Sie die Infusionskomponenten mit Brineura.

4. Nehmen Sie eine Sichtprüfung der Kopfhaut auf Anzeichen für Undichtigkeiten oder Defekte an der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung oder mögliche Infektionen (Schwellungen, Erythem der Kopfhaut, Extravasation von Flüssigkeit oder eine Ausbeulung der Kopfhaut in der Umgebung oder über der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung) vor. Wenden Sie Brineura nicht an, wenn Anzeichen und Symptome für eine Undichtigkeit der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung, ein Versagen der Vorrichtung oder eine vorrichtungsbedingte Infektion bestehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

5. Bereiten Sie die Kopfhaut unter Anwendung einer aseptischen Technik gemäß dem Versorgungsstandard der Einrichtung für die intracerebroventrikuläre Infusion vor.

6. Führen Sie die Portkanüle in die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung ein.

7. Schließen Sie eine separate leere sterile Spritze (maximal 3 ml) an die Portkanüle an. Ziehen Sie 0,5 ml bis 1 ml CSF ab, um die Durchgängigkeit der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung zu überprüfen.

    - Applizieren Sie die CSF nicht zurück in die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung. CSF-Proben sollten routinemäßig zur Infektionsüberwachung ins Labor geschickt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

8. Schließen Sie das Infusionsbesteck an die Portkanüle an (siehe Abbildung 1). • Befestigen Sie alle Komponenten gemäß dem Versorgungsstandard der Einrichtung.

9. Legen Sie die Spritze mit der Brineura-Lösung in die Spritzenpumpe ein und programmieren Sie die Pumpe zur Abgabe einer Infusionsrate von 2,5 ml pro Stunde.

    - Programmieren Sie den Pumpenalarm für Druck, Rate und Volumengrenzen auf die höchste Empfindlichkeitsstufe. Für Einzelheiten lesen Sie die Gebrauchsanweisung des Herstellers der Spritzenpumpe.

    - Nicht als Bolus oder von Hand verabreichen.

10. Beginnen Sie die Infusion von Brineura mit einer Rate von 2,5 ml pro Stunde.

11. Überprüfen Sie das Infusionssystem während der Infusion regelmäßig auf Anzeichen von Undichtigkeiten oder ein Abgabeversagen.

12. Überprüfen Sie, dass die „Brineura“-Spritze in der Spritzenpumpe nach dem Ende der Infusion leer ist. Lösen Sie die leere Spritze aus der Pumpe, nehmen Sie sie heraus und trennen Sie sie von den Schläuchen. Entsorgen Sie die leere Spritze entsprechend den nationalen Anforderungen.

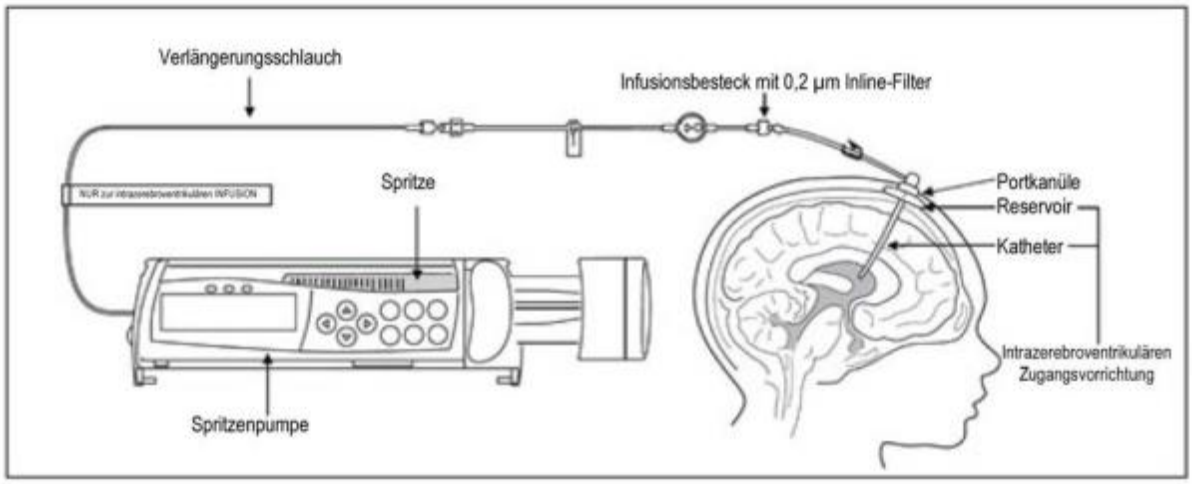


Abbildung 1: Montage des Infusionssystems

Abbildung 3-8: Montage des Infusionssystems

Intracerebroventrikuläre Infusion der Spüllösung

Verabreichen Sie die bereitgestellte Spüllösung, nachdem die Brineura-Infusion abgeschlossen ist.

1. Schließen Sie die Spritze mit dem berechneten Volumen der Spüllösung an die Infusionskomponenten an (siehe Abschnitt 6.6).

2. Legen Sie die Spritze mit der Spüllösung in die Spritzenpumpe ein und programmieren Sie die Pumpe zur Abgabe einer Infusionsrate von 2,5 ml pro Stunde.

    - Programmieren Sie den Pumpenalarm für Druck, Rate und Volumengrenzen auf die höchste Empfindlichkeitsstufe. Für Einzelheiten lesen Sie die Gebrauchsanweisung des Herstellers der Spritzenpumpe.

    - Nicht als Bolus oder von Hand verabreichen.

3. Beginnen Sie die Infusion der Spüllösung mit einer Rate von 2,5 ml pro Stunde.

4. Überprüfen Sie die Infusionskomponenten während der Infusion regelmäßig auf Anzeichen von Undichtigkeiten oder ein Abgabeversagen.

5. Überprüfen Sie, dass die Spritze mit der Spüllösung in der Spritzenpumpe nach dem Ende der Infusion leer ist. Lösen Sie die leere Spritze aus der Pumpe, nehmen Sie sie heraus und trennen Sie sie von den Schläuchen.

6. Entfernen Sie die Portkanüle. Verbinden Sie die Infusionsstelle unter leichtem Druck gemäß dem Versorgungsstandard der Einrichtung.

7. Entsorgen Sie alle Infusionskomponenten, Kanülen, nicht verwendete Lösungen und andere Abfallmaterialien entsprechend den nationalen Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit bedeutsamen Zusatznutzen vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Bedingungen für das Inverkehrbringen gemäß Annex IIb für ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt, entsprechen dem Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Produktmerkmale von Cerliponase alfa. Es ergeben sich keine weiteren Bedingungen für das Inverkehrbringen.

Gemäß Annex IIc sind regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für Brineura erforderlich.

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine Abweichungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Bedingungen entsprechen dem Risk-Management-Plan wie unter 3.4.4 dargestellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine Abweichungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagementplan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von BRINEURA in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der

Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und sonstiger Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass allen Angehörigen der Gesundheitsberufe, die das Arzneimittel erwartungsgemäß handhaben und/oder verabreichen, in jedem Mitgliedsstaat, in dem BRINEURA in den Verkehr gebracht wird, Schulungsmaterial (d. h. eine Dosier- und Anwendungsanleitung) zur Verfügung gestellt wird, das darauf abzielt, das bedeutende festgestellte Risiko von Problemen in Zusammenhang mit der Zugangsvorrichtung (Infektion, Verstopfung, Dislokation) zu verhindern und/oder zu minimieren und das Information enthält:

- wie Brineura zu lagern ist;
- zu den Zugangsvorrichtungs-bezogenen Komplikationen (d. h. Infektionen, Undichtigkeit und/oder Defekt der Zugangsvorrichtung; die Unversehrtheit der Zugangsvorrichtung sollte von einem Neurochirurgen bestätigt werden);
- wie Brineura und die Spüllösung vorzubereiten sind;
- eine detaillierte schrittweise Beschreibung der intracerebroventrikulären Infusion von Brineura und der Anwendung der Spüllösung (nachdem die Brineura-Infusion abgeschlossen ist);
- wie die Patienten, die Brineura erhalten, überwacht werden sollten.

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen" ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-26: Verpflichtende Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	**Datum**
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Studie 190-501. Zur Bewertung der langfristigen Unbedenklichkeit von Cerliponase alfa, einschließlich dem Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer Studie auf der Grundlage einer angemessenen Datenquelle einreichen, deren Daten von einem Patientenregister mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2) abgeleitet sind.	Jährliche Berichte, die als Teil der jährlichen Neubewertung einzureichen sind
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Studie 190-203. Zur weiteren Bewertung der Behandlungswirksamkeit als Verzögerung der Progression auf der klinischen CLN2-Motorik-Sprach-Skala und zur weiteren Bewertung der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit von Cerliponase alfa reicht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie 190-203 (unter Einschluss von mindestens 5 Patienten unter dem Alter von 2 Jahren) ein.	Juli 2020

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Angaben

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Information zu Abschnitt 3.4 wurden den Zusammenfassenden Merkmales des Arzneimittels (Fachinformation) zu Brineura sowie dem EPAR entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency, Brineura - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004065/WC500229798.pdf, [Aufgerufen am: 23.06.2017]. 22.06.2017

2. 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, [Aufgerufen am: 23.06.2017]. 22.06.2017