

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cerliponase alfa (Brineura[®])

Biomarin International Ltd.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Cerliponase alfa.....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-13: Dosierungen und Volumen von Brineura®	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CLN2	neuronalen Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2
CLN2 QoL	Fragebogen zur Bewertung der CLN2-spezifischen Lebensqualität (engl. <i>CLN2-specific quality of life</i>)
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit (engl. <i>cerebrospinal fluid</i>)
CTCAE	engl. <i>common terminology criteria for adverse events</i>
DEM CHILD	D ementia in C hildhood
EKG	E lektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. <i>European medicines agency</i>)
ERT	Enzymersatztherapie (engl. <i>enzyme replacement therapy</i>)
G-BA	G emeinsamer B undesausschuss
GKV	G esetzliche K rankenversicherung
HML	Motorische und sprachliche Domäne der Hamburger CLN2-Krankheitsskala (engl. <i>Hamburg Motor-Language</i>)
HMLVS	Motorische, sprachliche und visuelle Domäne sowie der Domäne Krampfanfälle der Hamburger CLN2-Krankheitsskala (engl. <i>Hamburg Motor-Language-Vision-Seizures</i>)
HR	H azard R atio
ICV	intracerebroventrikulär
ISE	integrierte Zusammenfassung der Wirksamkeit (engl. <i>integrated summary of efficacy</i>)
KI	K onfidenzintervall
HML	Motorische und sprachliche Domäne der modifizierten Hamburger CLN2-Krankheitsskala (engl. <i>Motor-Language</i>)
HMLVS	Motorische, sprachliche und visuelle Domäne sowie der Domäne Krampfanfälle der modifizierten Hamburger CLN2-Krankheitsskala (engl. <i>Motor-Language-Vision-Seizures</i>)
L	Sprachdomäne der (modifizierten) Hamburger CLN2-Bewertungsskala (engl. <i>language</i>)
M	motorische Domäne der (modifizierten) Hamburger CLN2-Bewertungsskala (engl. <i>motor</i>)
NCL	neuronalen Ceroid-Lipofuszinose
NCL2	neuronalen Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NH	unbehandelte, historische Kontrollpopulation (engl. <i>natural history</i>)
NH-U1/2/3	Natural History Update 1/2/3
PedsQL™	engl. <i>pediatric quality of life inventory</i>
QoL	Lebensqualität (engl. <i>quality of life</i>)
RR	relatives Risiko
S	Krampfanfall-Domäne der (modifizierten) Hamburger CLN2-Bewertungsskala (engl. <i>seizures</i>)
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAT	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (engl. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TPP1	Tripeptidyl-Peptidase 1
TRE	Unerwünschte Ereignis in zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion (engl. <i>temporally-related events</i>)
UE	unerwünschtes Ereignis
V	Sehfähigkeit bzw. Visus (engl. <i>vision</i>)
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BioMarin International Ltd.
Anschrift:	Shanbally Ringaskiddy Cork Co. Cork Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cerliponase alfa
Handelsname:	Brineura®
ATC-Code:	A16AB17
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	41411
Pharmazentralnummer (PZN)	13229307
ICD-10-GM-Code	E75.4
Alpha-ID	I129567

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Brineura [®] ist angezeigt zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet. ^b	30. Mai 2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: auch bekannt als CLN2 oder NCL2		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 ^c	Entfällt. ^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.
c: Definiert durch einen Mangel der Tripeptidyl-Peptidase 1; auch bekannt als CLN2 oder NCL2
d: Bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden (*orphan drugs*) entfällt laut der Verfahrensordnung des G-BA die Notwendigkeit zur Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Bei Cerliponase alfa handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug*), für das keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden muss. Somit gilt der medizinische Zusatznutzen als belegt. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens basiert auf den Zulassungsstudien.

Cerliponase alfa stellt die einzige in dem Anwendungsgebiet zugelassene, krankheitsmodifizierende Behandlungsmöglichkeit dar und wird laut internationalen Leitlinien als Standardbehandlung angesehen. Aufgrund der Schwere der CLN2-Erkrankung und der Notwendigkeit zur Implantation einer intracerebroventrikulären (ICV) Zugangsvorrichtung zur Behandlung mit Cerliponase alfa werden randomisierte kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet als unethisch angesehen. Daher stellen die einarmige Zulassungsstudie 190-

201/202, die einarmige Studie 190-203, die Beobachtungsstudie 190-504, sowie die Registerdaten von mit Cerliponase alfa behandelten Patienten in Deutschland (DEM CHILD RX) die beste verfügbare Evidenz dar. Für die Nutzenbewertung wurde ein Vergleich mit einer historischen Kontrollpopulation („*best supportive care*“) unter Verwendung verschiedener Paarbildungsmethoden durchgeführt. Das Studienprogramm wurde seitens der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Zulassung akzeptiert. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestätigte ebenfalls in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss der ersten Nutzenbewertung von Cerliponase alfa vom 21. Dezember 2017, dass ein Vergleich mit einer historischen Kontrollpopulation angemessen ist.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Überblick

Das hier vorgelegte Dossier dient der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf von Cerliponase alfa (Brineura[®]) zur Behandlung von Patienten mit CLN2, auch als TPP1-Mangel bezeichnet. Die Befristung des Beschlusses der ersten Nutzenbewertung vom 21.12.2017 begründete sich durch die mit der Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ verbundenen Auflagen zur Erhebung weiterer Daten. Diese beinhalten post-Zulassungsstudien und Register zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit und *real-world-evidence* Daten von Patienten, die innerhalb Deutschlands auf kommerzieller Basis mit Cerliponase alfa behandelt wurden. Mit dem hier vorgelegten Dossier wird den Vorgaben des G-BA nachgekommen. Die bereits innerhalb der ersten Nutzenbewertung verzeichneten, positiven Behandlungseffekte zugunsten von Cerliponase alfa im Bereich Morbidität in der Größenordnung eines „dramatischen“ Effektes werden mithilfe von 6-Jahresdaten der Zulassungsstudie 190-201/202, *real-world-evidence* aus einem deutschen Register (Dementia in Childhood, DEM CHILD), sowie Daten von frühzeitig behandelten Patienten der Studie 190-203 und der *post-authorisation-safety-study* (PASS)-Studie 190-504 bestätigt. Zudem liefern die Langzeitstudie 190-201/202 und das DEM CHILD Register erstmalig Daten zur Mortalität. Es wird ein indirekter Vergleich mit einer unbehandelten, historischen Kontrollpopulation (Natural History, 3 Datenschnitte: Update 1 – 3) des DEM CHILD Registers durchgeführt. Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln mit *orphan drug* Status durch die Zulassung als belegt.

Die CLN2-Erkrankung ist eine sehr seltene, pädiatrische Erkrankung mit spät-infantiler Manifestation und deterministischem Krankheitsverlauf. Aufgrund eines Mangels des TPP1-Enzyms kommt es zur Einlagerung von lysosomalen Abbauprodukten im zentralen Nervensystem (ZNS). Die daraus resultierende neuronale Degeneration führt symptomatisch zum Auftreten von Krampfanfällen, einem rapiden Verlust der motorischen und sprachlichen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fähigkeiten sowie zu der Erblindung der Patienten. Die Patienten versterben ohne Behandlung in einem Alter von ca. 10 Jahren.

Cerliponase alfa ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit CLN2-Erkrankung, auch als TPP1-Mangel bezeichnet. Cerliponase alfa stellt eine Enzymersatztherapie (ERT) dar, bei der das fehlende TPP1-Enzym ICV direkt ins ZNS verabreicht wird, um so den Krankheitsverlauf zu verlangsamen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der Studien 190-201/202, 190-203, 190-504 sowie der behandelten Patienten des DEM CHILD Registers (DEM CHILD RX) und der historischen Kontrollpopulation befindet sich in Tabelle 1-7.

Mortalität

Unbehandelte CLN2-Patienten versterben in einem medianen Alter von 10,4 Jahren (Tabelle 1-7). In keiner Studie zu Cerliponase alfa kam es zu einem Todesfall und das mediane Todesalter wurde nicht erreicht. Mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,0 (95 % KI: 0; nicht erreicht) in Studie 190-201/202 im Vergleich zur historischen Kontrollpopulation, das durch weitere Analysen der Studie 190-201/202 sowie durch die DEM CHILD RX Daten bestätigt wird (Tabelle 1-7), kann somit ein „dramatischer“ Effekt zugunsten von Cerliponase alfa nachgewiesen werden.

Morbidität

Analysen der Morbidität stellen die primären Endpunkte der Studien dar (Tabelle 1-7). Die Krankheitsprogression wird anhand der kombinierten motorischen (M) und sprachlichen (L) Funktion entsprechend der HML/ML-Skala (0 Punkte = keine Funktion bis 6 Punkte = bestmögliche Funktion) gemessen. Der Verlust eines Punktes auf der HML/ML-Skala entspricht dabei dem Verlust einer klinisch relevanten Funktion innerhalb der Domänen motorische und sprachliche Funktion. Folgende Endpunkte wurden gemessen:

- Zeit bis zum ersten irreversiblen Verlust des HML/ML-Scores um ≥ 2 Punkte oder dem ersten irreversiblen HML/ML-Score von 0 (primärer Endpunkt der Studie 190-201/202): Das HR im Vergleich zur historischen Kontrolle bei 1:1-Paarbildung beträgt in Studie 190-201/202 0,06 (95 % KI: 0,02; 0,25], $p \leq 0,0001$). Dementsprechend besitzen unbehandelte Patienten ein 16,67-fach höheres Risiko, ≥ 2 Punkte zu verlieren oder auf einen HML/ML-Score von 0 abzufallen. Diese signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression wird durch weitere Analysen in Studie 190-201/202, sowie mit dem DEM CHILD RX Datensatz und in der Studie 190-203 bestätigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Zeit bis zum ersten irreversiblen HML/ML-Scores von 0 Punkten: Das Risiko auf einen HML/ML-Score von 0 Punkten abzufallen, ist bei unbehandelten Patienten der Studie 190-201/202 bei Vergleich mit der historischen Kontrolle unter 1:1-Paarbildung signifikant reduziert (HR: 0,00; 95 % KI: 0,00; 0,17; $p = 0,0088$). Dieses Ergebnis wird durch weitere Analysen in Studie 190-201/202 und Studie 190-203 bestätigt.
- Rate der Krankheitsprogression (Veränderung des HML/ML-Scores skaliert auf 48 Wochen): Während unbehandelte Patienten innerhalb von 48 Wochen im Schnitt 2 Punkte verlieren, verlieren die mit Cerliponase alfa behandelten Patienten aller hier vorgelegten Studien (190-201/202, 190-203, 190-504, DEM CHILD RX) und Analysen im Mittel lediglich zwischen 0,14 und 0,53 Punkten in 48 Wochen. Dies führt zu einer statistisch signifikanten Verlangsamung ($p \leq 0,0003$) der Krankheitsprogression im Vergleich zu unbehandelten Patienten innerhalb aller Analysen. Frühzeitig behandelte Patienten (HML/ML-Score = 6 zu Baseline) erfahren keine Krankheitsprogression in den Domänen Motorik und Sprache.
- Zeit bis zur Krankheitsmanifestation (erster HMLVS/MLVS-Score ≥ 12): Der HMLVS/MLVS-Score (0 = keine Funktion bis 12 = bestmögliche Funktion) enthält die HML/ML-Skala plus Sehvermögen (V) und Krampfanfälle (S). In Studie 190-203 wird für asymptomatische Patienten mit einem HMLVS/MLVS-Score von 12 zu Baseline die Zeit bis zur Krankheitsmanifestation (erster Punkteverlust auf der HMLVS/MLVS-Skala) gemessen. Unbehandelte Patienten haben dabei ein 5-fach höheres Risiko der Krankheitsmanifestation als behandelte Patienten (HR: 0,20; 95 % KI: 0,05; 0,91).

Lebensqualität (QoL)

Hinsichtlich der QoL zeigt sich gemessen anhand der PedsQL™ Fragebögen (Kernmodul Elternfremdbericht für Kleinkinder und Modul für familiäre Belastungen), sowie des CLN2-spezifischen Fragebogens zur QoL (CLN2 QoL) eine langfristige Stabilisierung (Veränderung zu Baseline ≤ 15 Punkten entsprechend 15 % der Skalenspannweite) unter Behandlung mit Cerliponase alfa in einem Zeitraum von 5,5 Jahren. Ein historischer Vergleich konnte für den Endpunkt QoL nicht durchgeführt werden, da der Endpunkt für die unbehandelten Patienten der historischen Kontrolle nicht erhoben worden ist.

Sicherheit

Cerliponase alfa weist ein gutes Sicherheitsprofil auf und nur in wenigen Patienten standen die registrierten unerwünschten Ereignisse (UEs) laut den Studienärzten mit der Behandlung in Verbindung. Die möglicherweise mit Cerliponase alfa assoziierten UEs sind überschaubar und beherrschbar. Alle in den Studien beobachteten, mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden, schweren, sehr schweren oder schwerwiegenden UEs waren gut kontrollierbar und klangen ohne Folgeerscheinungen ab. Innerhalb keiner der Studien kam es zu sicherheitsbedingten Studienabbrüchen oder Todesfällen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Cerliponase alfa.

Studie	Analyse	Ausmaß Cerliponase alfa	Ausmaß historische Kontrolle	Zusatznutzen
Mortalität – Gesamtüberleben				
190-201/202 Langzeit (mittlere Behandlungsdauer 260,8 (SD 66,48) Wochen)	Vollständiges Set, n Todesfälle Mediane Zeit von Geburt bis zum Tod in Jahren [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	190-201/202 (n=23) 0 Nicht erreicht.	NH-U3 (n=42) 22 10,4 [9,5; 12,5]	Kein behandelter Patient ist in den Studien verstorben. Drastische Verbesserung der Lebenserwartung gegenüber unbehandelten Patienten mit „dramatischem“ Effekt. erheblicher Zusatznutzen
	1:1-Paarbildung 3-Kriterien: Todesfälle Mediane Zeit von Baseline bis zum Tod in Wochen [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	190-201/202 (n=17) 0 Nicht erreicht.	NH-U3 (n=17) 4 313 [214; 313]	
	1:1-Paarbildung 2-Kriterien: Todesfälle Mediane Zeit von Baseline bis zum Tod in Wochen [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	190-201/202 (n=21) 0 Nicht erreicht.	NH-U3 (n=21) 6 313 [291; .]	
		0,00 [0 ; .], p < 0,0001		
		0,00 [0 ; .], p=0,0008		
		0,00 [0 ; .], p=0,0003		
DEM CHILD RX (mittlere Behandlungsdauer 106,7 (SD 64,05) Wochen)	Vollständiges Set: Todesfälle Mediane Zeit von Geburt bis zum Tod in Jahren [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	DEM CHILD RX (n=24) 0 Nicht erreicht.	NH-U3 (n=52) 25 10,4 [9,9; 12,2]	
		0,00; [0; .], p=0,0166		
Morbidität – CLN2 Skala - Zeit bis zur ersten irreversiblen Abnahme des HML/ML-Scores¹ um ≥2 Punkte oder HML/ML = 0 (Event)				
190-201/202 ISE (mittlere Behandlungsdauer 49,5 (SD 13,23) Wochen)	1:1-Paarbildung 2-Kriterien: Zahl Events Mediane Zeit bis zum Event [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	190-201/202 (n=21) 3 Nicht erreicht.	NH-U1 (n=21) 15 285 Tage [210; 420]	Schwerwiegendes Symptom, HR≤0,14, teilweise sogar ≤0,10 („dramatischer“ Effekt), 7,1- bis 16,7-fach höheres Risiko einer Krankheitsprogression bei unbehandelten Patienten
		0,10 [0,03; 0,38], p=0,0005		
190-201/202 Langzeit (primärer Endpunkt, mittlere Behandlungsdauer 260,8 (SD 66,48) Wochen)	Vollständiges Set: Zahl Events Mediane Zeit bis zum Event [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	190-201/202 (n=23) 12 272 Wochen (199; .)	NH-U3 (n=42) 39 49 Wochen [39; 58]	erheblicher Zusatznutzen
	1:1-Paarbildung 3-Kriterien:	190-201/202 (n=17)	NH-U3 (n=17)	
		0,14 [0,06; 0,33], p≤0,0001		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Analyse	Ausmaß Cerliponase alfa	Ausmaß historische Kontrolle	Zusatznutzen
	Zahl Events Mediane Zeit bis zum Event [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	9 272 Wochen [182; .]	16 51 Wochen [26; 77]	
		0,06 [0,02; 0,25], p ≤ 0,0001		
	1:1-Paarbildung 2-Kriterien: Zahl Events Mediane Zeit bis zum Event [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	190-201/202 (n=21) 12 272 Wochen [182; .]	NH-U3 (n=21) 21 39 Wochen [26; 56]	
		0,10 [0,03; 0,28], p ≤ 0,0001		
190-203 (mittlere Behandlungsdauer 127,0 (SD 26,94) Wochen)	1:3-Paarbildung 3-Kriterien: Zahl Events Mediane Zeit bis zum Event [95 % KI] HR [95 % KI]	190-203 (n=12) 2 Nicht erreicht.	NH-U2 (n=29) 19,7 721 Tage [601; 811]	
		0,11 [0,03; 0,350]²		
DEM CHILD RX (mittlere Behandlungsdauer 106,7 (SD 64,05) Wochen)	1:1-Paarbildung 2-Kriterien: Zahl Events Mediane Zeit bis zum Event [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	DEM CHILD RX (n=21) 7 20 Monate [20; .]	NH-U3 (n=21) 17 11 Monate [8; 18]	
		0,08 [0,02; 0,28], p ≤ 0,0001		
Morbidität – CLN2 Skala - Zeit bis zum ersten irreversiblen HML/ML-Score¹ von 0 (Event)				
190-201/202 Langzeit (mittlere Behandlungsdauer 260,8 (SD 66,48) Wochen)	Vollständiges Set: Zahl Events Mediane Zeit bis zum Event [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	190-201/202 (n=23) 3 Nicht erreicht.	NH-U3 (n=42) 34 109 Wochen [90; 129]	Schwerwiegendes Symptom, HR ≤ 0,01 („dramatischer“ Effekt), ≥ 100-fach höheres Risiko einer Krankheitsprogression bei unbehandelten Patienten erheblicher Zusatznutzen
		0,01 [0,00; 0,08], p ≤ 0,0001		
	1:1-Paarbildung 3-Kriterien: Zahl Events Mediane Zeit bis zum Event [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	190-201/202 (n=17) 1 Nicht erreicht.	NH-U3 (n=17) 13 77 Wochen [51; 146]	
	0,00 [0,00; 0,17], p = 0,0088			
1:1-Paarbildung 2-Kriterien: Zahl Events Mediane Zeit bis zum Event [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	190-201/202 (n=21) 3 Nicht erreicht.	NH-U3 (n=21) 16 69 Wochen [51; 129]		
	0,01 [0,00; 0,11], p = 0,0002			
DEM CHILD RX (mittlere Behandlungsdauer 106,7 (SD 64,05) Wochen)	1:1-Paarbildung 2-Kriterien: Zahl Events Mediane Zeit bis zum Event [95 % KI] HR [95 % KI], p-Wert	DEM CHILD RX (n=21) 2 Nicht erreicht.	NH-U3 (n=21) 13 18 Monate [12; 24]	
		0,07; 95 % KI: 0,01; 0,40; p ≤ 0,0026		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Analyse	Ausmaß Cerliponase alfa	Ausmaß historische Kontrolle	Zusatznutzen
Morbidität – CLN2-Skala – Zeit bis zur Krankheitsmanifestation (erster HMLVS/MLVS-Score³ <12 für Patienten mit einem Score von 12 zu Baseline)				
190-203 (mittlere Behandlungsdauer 127,0 (SD 26,94) Wochen)	1:3-Paarbildung 3-Kriterien: Anzahl Events Mediane Zeit bis zum Event [95 % KI] HR [95 % KI]	190-203 (n=7) 3 711 Tage [164; .]	NH-U2 (n=18) 12,4 391 Tage [271; 601]	Schwerwiegendes Symptom, unbehandelte Patienten haben ein 5-fach höheres Risiko der Krankheitsmanifestation. erheblicher Zusatznutzen
		0,20 [0,05 ; 0,91]²		
Morbidität – CLN2-Skala – HML/ML-Progressionsrate/ 48 Wochen^{1,4}				
190-201/202 ISE (mittlere Behandlungsdauer 49,5 (SD 13,23) Wochen)	1:1-Paarbildung 2-Kriterien: Rate [95% KI] Differenz [95 % KI], p-Wert	190-201/202 (n=21) -0,53 [-0,86; -0,20]	NH-U1 (n=21) -2,06 [-2,68; -1,45]	Schwerwiegendes Symptom, behandelte Patienten verlieren innerhalb von 48 Wochen im Mittel 0,78 – 1,79 weniger Punkte auf der HML/ML-Skala als unbehandelte Patienten, wobei der Verlust von einem Punkt dem Verlust eines Meilensteins innerhalb der Domäne Motorik oder Sprache entspricht und klinisch relevant ¹ ist. Frühzeitig behandelte Patienten (HML/ML-Score = 6 zu Baseline) erfahren keine Krankheitsprogression in den Domänen Motorik und Sprache. erheblicher Zusatznutzen
		1,53 [0,85; 2,21], p=0,0002		
190-201/202 Langzeit (mittlere Behandlungsdauer 260,8 (SD 66,48) Wochen)	Vollständiges Set: Rate [95% KI] Differenz [95 % KI], p-Wert	190-201/202 (n=23) -0,38 [-0,59; -0,16]	NH-U3 (n=42) -2,13 [-2,43; -1,84]	
			1,75 [1,39; 2,11], p<0,0001	
	1:1-Paarbildung 3-Kriterien: Rate [95% KI] Differenz [95 % KI], p-Wert	190-201/202 (n=17) -0,42 [-0,71; -0,12]	NH-U3 (n=17) -1,92 [-2,60; -1,24]	
		1,51 [0,78; 2,23], p=0,0003		
		190-201/202 (n=21) -0,41 [-0,64; -0,17]	NH-U3 (n=21) -2,20 [-2,72; -1,68]	
		1,79 [1,23; 2,359], p<0,0001		
190-203 (primärer Endpunkt, mittlere Behandlungsdauer 127,0 (SD 26,94) Wochen)	1:3-Paarbildung 3-Kriterien: Rate [95 % KI] Differenz [95 % KI]	190-203 (n=12) -0,14 [-0,30; +0,03]	NH-U2 (n=29) -1,24 [-1,63; -0,85]	
			1,10 [0,69; 1,52]²	
		190-203 (n=7) 0,00 [0,00; 0,00]	NH-U2 (n=18) -0,76 [-1,09; -0,42]	
		0,76 [0,42; 1,09]²		
190-504 (mittlere Behandlungsdauer 1,2 (SD 0,85) Jahre)	Vollständiges Set: Jährliche Rate (SD) (skaliert auf 365,25 Tage)	190-504 (n=18) -0,3 (0,31)	n.a.	
DEM CHILD RX (mittlere Behandlungsdauer 106,7 (SD 64,05) Wochen)	1:1-Paarbildung 2-Kriterien: Rate [95% KI] Differenz [95 % KI], p-Wert	DEM CHILD RX (n=21) -0,46 [-0,65; -0,26]	NH-U3 (n=21) -1,88 [-2,54; -1,22]	
			1,42 [0,74; 2,10], p=0,0003	
Morbidität – CLN2-Skala – Mittlere Veränderung (SD) des HML/ML¹-Scores im Vergleich zu Baseline				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Analyse	Ausmaß Cerliponase alfa	Ausmaß historische Kontrolle	Zusatznutzen
190-201/202 ISE (Woche 49)	Vollständiges Set HML/ML-Wert	190-201/202 (n=23) -0,4 (0,79) (n=23)	NH-U1 (n=41) -2,1 (1,09) (n=38)	Schwerwiegende Symptome, selbst innerhalb von 289 Wochen nahm der ML-Wert bei behandelten Patienten mit -1,5 bis -1,7 Punkten weniger ab als bei unbehandelten Patienten in nur 48 Wochen zu erwarten wäre (vgl. Progressionsrate von 1,92 bis 2,20 Punkten/ 48 Wochen). Dieses Ergebnis wurde ebenfalls durch die Studien 190-203 und die DEM CHILD RX Daten gestützt. Eine Veränderung von 1 Punkt gilt als klinisch relevant.
190-201/202 Langzeit (Woche 289)	Vollständiges Set HML/ML-Wert	190-201/202 (n=23) -1,5 (1,07) (n=18)	NH-U2 (n=42) -4,7 (0,59) (n=17)	
	1:1-Paarbildung, 3-Kriterien HML/ML-Wert	190-201/202 (n=17) -1,5 (1,01) (n=15)	NH-U2 (n=17) -3,7 (2,08) (n=3)	
	1:1-Paarbildung, 2-Kriterien HML/ML-Wert	190-201/202 (n=21) -1,7 (1,05) (n=16)	NH-U2 (n=21) -3,5 (1,29) (n=4)	
190-203 (Woche 85 = letzter Zeitpunkt mit ≥ 70 % der Patienten)	1:3-Paarbildung, 3-Kriterien HML/ML-Wert	190-203 (n=12) -0,1 (0,53) (n=11)	NH-U2 (n=29) -1,3 (1,34) (n=24)	
190-504 (3,5 Jahre = Zeitpunkt mit den meisten Messungen)	Vollständiges Set HML/ML-Wert	190-504 (n=12) -1,1 (0,8) (n=912)	n.a.	
DEM CHILD RX (Monat 6 bzw. 15 = letzter Zeitpunkt mit ≥ 70 % der Patienten)	1:1-Paarbildung, 2-Kriterien HML/ML-Wert (Monat 15)	DEM CHILD RX (n=21) -0,8 (0,69) (n=18)	NH-U3 (n=21) -2,6 (1,46) (n=18)	erheblicher Zusatznutzen
Lebensqualität⁵ – Mittlere Veränderung in Punkten (SD) im Vergleich zu Baseline				
190-201/202 (Woche 49)	PedsQL™ Kernmodul Elternbericht für Kleinkinder Gesamtsummenscore	190-201/202 (n=23) +2,6 (12,16) (n=23)	n.a.	Es wurde kein Vergleich mit unbehandelten Patienten durchgeführt, weil diese Daten für die historische Kontrolle nicht verfügbar sind. Daher ist kein Zusatznutzen belegbar. Es ist jedoch anzumerken, dass unbehandelte Patienten im gleichen Zeitraum ihre vollständigen motorischen und sprachlichen Fähigkeiten verlieren, bettlägerig werden und sogar versterben.
	PedsQL™ Family Impact Module Gesamtsummenscore	190-201/202 (n=23) +3,7 (19,04) (n=23)	n.a.	
	CLN2 QoL Gesamtsummenscore	190-201/202 (n=23) +8,1 (14,33) (n=22)	n.a.	
190-201/202 Langzeit (Woche 289)	PedsQL™ Kernmodul Elternbericht für Kleinkinder Gesamtsummenscore	190-201/202 (n=23) -15,0 (17,71) (n=18)	n.a.	
	PedsQL™ Family Impact Module Gesamtsummenscore	190-201/202 (n=23) -2,4 (15,69) (n=20)	n.a.	
	CLN2 QoL Gesamtsummenscore	190-201/202 (n=23) -0,6 (16,29) (n=20)	n.a.	
DEM CHILD RX	PedsQL™ Family Impact Module	DEM CHILD RX (n=24)	n.a.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Analyse	Ausmaß Cerliponase alfa	Ausmaß historische Kontrolle	Zusatznutzen
(Monat 12 = letzter Zeitpunkt mit ≥ 70 % der Patienten)	Gesamtsummenscore	-4,9 (15,7) (n=17)		
	CLN2 QoL Gesamtsummenscore	DEM CHILD RX (n=24) +1,3 (13,1) (n=20)	n.a.	
Sicherheit – Anzahl der Patienten n (%) mit einem UE				
190-201/202 ISE (mittlere Behandlungsdauer 49,5 (SD 13,23) Wochen)	Patienten mit mind. einem TEAE ⁶ TEAE ⁶ , behandlungsbezogen ⁷ TEAE ⁶ , schwerwiegende (SUE) TEAE ⁶ , behandlungsbezogen ⁷ SUEs TEAE ⁶ CTCAE-Grad 3 TEAE ⁶ CTCAE-Grad ≥ 3 , behandlungsbezogen ⁷ TEAE ⁶ , das zum Studienabbruch führte Todesfälle	190-201/202 S ⁸ (n=24) 24 (100%) 23 (96%) 16 (67%) 7 (29%) 9 (38%) 3 (13%) 0 0	n.a.	Es wurde kein Vergleich mit unbehandelten Patienten durchgeführt, weil diese Daten für die historische Kontrolle nicht verfügbar sind. Daher ist kein Zusatznutzen belegbar.
190-201/202 Langzeit (mittlere Behandlungsdauer 260,8 (SD 66,48) Wochen)	Patienten mit mind. einem TEAE ⁶ TEAE ⁶ , behandlungsbezogen ⁷ TEAE ⁶ , schwerwiegende (SUE) TEAE ⁶ , behandlungsbezogen ⁷ SUEs TEAE ⁶ CTCAE-Grad 3 TEAE ⁶ CTCAE-Grad 4 TEAE ⁶ CTCAE-Grad ≥ 3 , behandlungsbezogen ⁷ TEAE ⁸ , das zum Studienabbruch führte Todesfälle	190-201/202 S ⁸ (n=24) 24 (100%) 23 (96%) 21 (88%) 8 (33%) 16 (67%) 3 (13%) 4 (17%) 0 0	n.a.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Analyse	Ausmaß Cerliponase alfa	Ausmaß historische Kontrolle	Zusatznutzen
190-203 (mittlere Behandlungsdauer 127,0 (SD 26,94) Wochen)	Patienten mit mind. einem TEAE ⁶ TEAE ⁶ , behandlungsbezogen ⁷ TEAE ⁶ , schwerwiegende (SUE) TEAE ⁶ , behandlungsbezogene ⁹ SUEs TEAE ⁶ CTCAE-Grad ≥ 3 TEAE ⁶ CTCAE-Grad ≥ 3 , behandlungsbezogen ⁷ TEAE ⁶ , das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte Todesfälle	190-203 ITT (n=14) 14 (100%) 11 (78,6%) 12 (85, 7%) 7 (50%) 9 (64,3%) 3 (21,4%) 0 0	n.a.	
190-504	Patienten mit mind. einem TEAE ⁶ , behandlungsbezogen ⁷ TEAE ⁶ , schwerwiegende (SUE) TEAE ⁶ , behandlungsbezogene ⁹ SUEs TEAE ⁶ CTCAE-Grad 3, behandlungsbezogen ⁷ TEAE ⁶ CTCAE-Grad 4, behandlungsbezogen ⁷ TEAE ⁶ , das zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führte Todesfälle	190-504 Safety (n=38) 15 (39,5%) 11 (28,9%) 8 (21,1%) 1 (2,6%) 0 0	n.a.	
DEM CHILD RX (mittlere Behandlungsdauer 106,7 (SD 64,05) Wochen)	Patienten mit mind. einem TEAE ⁶ , behandlungsbezogen ⁷ TEAE ⁶ CTCAE-Grad 3, behandlungsbezogen ⁷ TEAE ⁶ CTCAE-Grad 4, behandlungsbezogen ⁷ Todesfälle	DEM CHILD RX (n=24) 16 (66,7%) 1 (4,2%) 3 (12,5%) 0	n.a.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Analyse	Ausmaß Cerliponase alfa	Ausmaß historische Kontrolle	Zusatznutzen
Sicherheit – Anzahl der Patienten n (%) mit UEs von besonderem Interesse				
190-201/202 ISE (mittlere Behandlungsdauer 49,5 (SD 13,23) Wochen)	Patienten mit mind. einem Überempfindlichkeits-TEAE CTCAE-Grad 3 TRE ⁹ CTCAE-Grad 3 Vorrichtung-bezogenes TEAE CTCAE-Grad 3 Konvulsionen-TEAE ¹⁰ Behandlungsbezogen ⁷ CTCAE-Grad 3 SUE Status epilepticus Petit mal Epilepsie Meningitis Hydrocephalus TEAE, das zur raschen Krankheitsprogression führt	190-201/202 S ⁸ (n=24) 14 (58%) 3 (13%) 24 (100%) 5 (21%) 7 (29%) 1 (4%) 23 (96%) 11 (46%) 0 2 (8%) 0 2 (8%) 0 0 0	n.a.	Es wurde kein Vergleich mit unbehandelten Patienten durchgeführt, weil diese Daten für die historische Kontrolle nicht verfügbar sind. Daher ist kein Zusatznutzen belegbar.
190-201/202 Langzeit (mittlere Behandlungsdauer 260,8 (SD 66,48) Wochen)	Patienten mit mind. einem Überempfindlichkeits-TEAE CTCAE-Grad 3 TRE ⁹ CTCAE-Grad 3 Vorrichtung-bezogenes TEAE CTCAE-Grad 3 Konvulsionen-TEAE ¹⁰ Behandlungsbezogen ⁸ CTCAE-Grad 3 CTCAE-Grad 4 SUE Status epilepticus Behandlungsbezogen ⁷ CTCAE-Grad 3 CTCAE-Grad 4 SUE Petit mal Epilepsie	190-201/202 S ⁸ (n=24) 18 (75%) 6 (25%) 24 (100%) 9 (38%) 20 (83%) 6 (25%) 23 (96%) 12 (50%) 2 (8%) 1 (4%) 5 (21%) 2 (8%) 0 1 (4%) 1 (4%) 1 (4%) 8 (33%)	n.a.	Es wurden keine schweren oder schwerwiegenden UEs identifiziert, die das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Cerliponase negativ beeinflussen könnten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Analyse	Ausmaß Cerliponase alfa	Ausmaß historische Kontrolle	Zusatznutzen
	Meningitis Hydrocephalus TEAE ⁶ , das zur raschen Krankheitsprogression führt Kardiovaskuläre und EKG TEAE	0 0 0 7 (29%)		
190-203 (mittlere Behandlungsdauer 127,0 (SD 26,94) Wochen)	Patienten mit mind. einem Überempfindlichkeits-TEAE CTCAE-Grad 3 TRE ⁹ CTCAE-Grad 3 Vorrichtungsbezogenes TEAE CTCAE-Grad 3 Konvulsionen-TEAE ¹⁰ Behandlungsbezogen ⁷ CTCAE-Grad 3 CTCAE-Grad 4 Status epilepticus Behandlungsbezogen ⁷ CTCAE-Grad 3 Petit mal Epilepsie Meningitis Hydrocephalus TEAE ⁶ , das zur raschen Krankheitsprogression führt	190-203 ITT (n=14) 10 (71,4%) 2 (14,3%) 14 (100,0%) 4 (28,6%) 4 (28,6%) 2 (14,3%) 8 (57,1%) 0 1 (7,1%) 1 (7,1%) 1 (7,1%) 0 1 (7,1%) 1 (7,1%) 0 0 0	n.a.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Analyse	Ausmaß Cerliponase alfa	Ausmaß historische Kontrolle	Zusatznutzen
190-504 (mittlere Behandlungsdauer 1,2 (SD 0,85) Jahre)	Patienten mit mind. einem Überempfindlichkeits-TEAE CTCAE-Grad 3 TRE ⁹ CTCAE-Grad 3 Vorrichtungsbezogenes TEAE CTCAE-Grad 3 Konvulsionen-TEAE ¹⁰ CTCAE-Grad 3 Status epilepticus CTCAE-Grad 3 Petit mal Epilepsie Meningitis CTCAE-Grad 3 Hydrocephalus	190-504 Safety (n=38) 2 (5,3%) 0 7 (18,4%) 2 (5,3%) 6 (15,8%) 2 (5,3%) 5 (13,2%) 5 (13,2%) 2 (5,3%) 2 (5,3%) 0 1 (2,6%) 1 (2,6%) 0	n.a.	
DEM CHILD RX	Patienten mit mind. einem TEAE ⁶ , das zur Hospitalisierung führte CTCAE-Grad 3 CTCAE-Grad 4	DEM CHILD RX (n=24) 7 (29,2%) 1 (4,2%) 3 (12,5%)	n.a.	

CLN2: neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2. HR: Hazard Ratio. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. NH-U1/2/3: Natural History Update 1/2/3. ISE: Integrated summary of efficacy. HML: Hamburg Motor-Language. ML: Motor-Language. HMLVS: Hamburg Motor-Language-Vision-Seizure. MLVS: Motor-Language-Vision-Seizure. SD: Standardabweichung. PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory. CLN2 QoL: CLN2-spezifische Lebensqualität. UE: unerwünschtes Ereignis. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. TEAE: treatment-emergent adverse event. TRE: temporally-related event. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. n.a. Keine Angabe.

¹ Spanne der HML/ML-Skala: 0 Punkte (keine Funktion) bis 6 Punkte (bestmögliche Funktion). Anhand der halben SD des Baseline-Wertes in Studie 190-201 wurde eine MID von 0,6 Punkten errechnet. Innerhalb der historischen Kontrolle konnte ein Verlust von 2 Punkten beobachtet werden. Daher wird der Schwellenwert von 2 Punkten pro 48 Wochen als Response-Kriterium verwendet. Eine Response ist durch eine Abnahme des HML/ML-Scores um <2 Punkte/48 Wochen definiert. Dementsprechend erfahren Non-Responder eine Abnahme des ML/HML-Scores um ≥2 Punkte/48 Wochen. Laut IQWiG wird eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 0,9 Punkten bei einer Skala von 0 – 6 Punkten) als hinreichend sicher spürbare Veränderung für die Patienten erachtet.

² In Studie 190-203 war eine Berechnung der p-Werte innerhalb der Interimsanalyse nicht vorgesehen.

³ Spanne der HMLVS/MLVS-Skala: 0 Punkte (keine Funktion) bis 12 Punkte (bestmögliche Funktion).

⁴ Negative Zahlen entsprechen einem Verlust der Funktionen.

⁵ Spanne der Skalen: 0 Punkte (schlechtester Gesundheitszustand bzw. schlechteste Lebensqualität) bis 100 Punkte (bestmöglicher Gesundheitszustand bzw. bestmögliche Lebensqualität). Laut IQWiG wird eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkten) als hinreichend sicher spürbare Veränderung für die Patienten erachtet.

⁶ Ein TEAE ist definiert als alle unerwünschten Ereignisse, die nach der ICV-Operation neu aufgetreten sind, in ihrer Häufigkeit zugenommen oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie	Analyse	Ausmaß Cerliponase alfa	Ausmaß historische Kontrolle	Zusatznutzen
<p>⁷ Das (S)Ue steht mit der Behandlung in Zusammenhang, wenn das Studienmedikament verabreicht wurde und entweder ein sinnvoller zeitlicher Zusammenhang zum (S)UE besteht oder die Möglichkeit besteht, dass das (S)UE durch die Behandlung ausgelöst wurde, und das (S)UE auf keine andere Ursache zurückzuführen ist.</p> <p>⁸ 190-201/202 S: Safety Population.</p> <p>⁹ TREs sind definiert als jedes TEAE, das innerhalb von 24 h nach dem Beginn einer Cerliponase alfa Infusion auftritt. Dies schließt ebenfalls die TEAEs mit ein, die von dem Prüfarzt als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden.</p> <p>¹⁰ Entsprechende TEAEs wurden durch eine breite MedDRA-Abfrage identifiziert (SMQ „Konvulsionen“; post-hoc-Analyse).</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 ^c	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Definiert durch einen Mangel der Tripeptidyl-Peptidase 1; auch bekannt als CLN2		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für Cerliponase alfa besteht im Anwendungsgebiet CLN2, auch als TPP1-Mangel bezeichnet, ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Das hier vorgelegte Dossier dient der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf von Cerliponase alfa (Brineura[®]) zur Behandlung von Patienten mit CLN2 anhand von Langzeitdaten, post-Zulassungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit, sowie *real-world-evidence* von Patienten, die innerhalb Deutschlands auf kommerzieller Basis mit Cerliponase alfa behandelt wurden (DEM CHILD RX). Aufgrund der Schwere der CLN2-Erkrankung und der Notwendigkeit zur Implantation einer ICV-Zugangsvorrichtung zur Behandlung mit Cerliponase alfa werden randomisierte kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet als unethisch angesehen. Daher stellen die einarmige Zulassungsstudie 190-201/202, die einarmige Studie 190-203, die Beobachtungsstudie 190-504, sowie der DEM CHILD RX Datensatz das beste verfügbare Evidenzlevel dar. Ein indirekter Vergleich mit einer unbehandelten, historischen Kontrolle des DEM CHILD Registers wird als angemessen erachtet. Um die Vergleichbarkeit der behandelten und unbehandelten Patienten zu erhöhen, wurden zudem mehrere Paarbildungsmethoden angewandt, bei denen jedem behandelten Patienten basierend auf prognostischen Faktoren (HML/ML-Wert, Alter, Genotyp) ein oder mehrere Patienten der historischen Kontrolle zugeordnet wurden. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns mit historischem Vergleich ist das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen und die

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als „Anhaltspunkt“ kategorisiert. Aufgrund des *orphan drug* Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Cerliponase alfa als belegt.

Sowohl bei dem Endpunkt Mortalität als auch Morbidität werden Vorteile zugunsten von Cerliponase alfa in der Höhe eines „dramatischen“ Effekts gezeigt.

In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben besteht für Cerliponase alfa ein **erheblicher Zusatznutzen**. In den Studien sind keine mit Cerliponase alfa behandelten Patienten verstorben, während das mediane Todesalter in der historischen Kontrolle bei 10,4 Jahren liegt. Sowohl die Langzeitstudie 190-201/202 als auch die DEM CHILD RX Daten bestätigen ein HR von 0,0 („dramatischer“ Effekt) im Vergleich zur historischen Kontrolle. Aufgrund der hohen Ergebnissicherheit des Endpunktes Gesamtüberleben ist das hohe Verzerrungspotential der Studien zu vernachlässigen.

Auch im Bereich der Morbidität besteht für Cerliponase alfa ein **erheblicher Zusatznutzen**. Dieser begründet sich aus dem langanhaltenden, „dramatischen“ Effekt des primären Endpunktes der Langzeitstudie 190-201/202 und spiegelt sich in den Analysen der DEM CHILD RX Daten und der Studien 190-203 und 190-504 wider. Die Symptomatik der CLN2-Erkrankung ist charakterisiert durch einen rapiden Verlust der motorischen (M) und sprachlichen (L) Fähigkeiten, das Auftreten von Krampfanfällen (S), sowie die Erblindung (V) der Patienten und kann mithilfe der (modifizierten) Hamburg Krankheitsskala (HMLVS/MLVS) erfasst werden. Die Domänen Motorik und Sprache sind dabei besonders zur Bewertung von Behandlungseffekten geeignet, da diese innerhalb der Phase der rapiden Krankheitsprogression linear abnehmen, gut messbar und nicht wie z. B. Krampfanfälle von Begleitmedikationen abhängig sind. Daher wird maßgeblich die HML/ML-Skala (0 Punkte = keine Funktion bis 6 Punkte = bestmögliche Funktion) zur Bewertung des Zusatznutzens im Bereich Morbidität herangezogen. Der Verlust eines Punktes auf der HML/ML-Skala entspricht dabei dem Verlust einer klinisch relevanten Funktion innerhalb der Domänen motorische Funktion oder Sprachfunktion. Innerhalb der historischen Kontrolle verlieren die Patienten skaliert auf 48 Wochen im Schnitt 2 Punkte auf der HML/ML-Skala. *Time-to-event* Analysen sowie Analysen zur Progressionsrate (Punkteverlust/ 48 Wochen) zeigen, dass Cerliponase alfa innerhalb der Studien 190-201/202, 190-203 und dem DEM CHILD RX Datenset das Fortschreiten der Erkrankung signifikant und langfristig verlangsamt. Bemerkenswert ist dabei, dass die behandelten Patienten der Studie 190-201/202 selbst bis zum Ende der gesamten 5,5-jährigen Behandlung im Mittel weniger Punkte verloren (-1,7 Punkte (SD 1,05) bis -1,5 Punkte (SD 1,07)) als die unbehandelten Patienten innerhalb von nur 48 Wochen. Zudem zeigt Studie 190-203, dass eine frühzeitige Behandlung asymptomatischer Patienten das Einsetzen der Symptomatik hinauszögern kann.

Bezüglich der QoL zeigt sich eine langfristige Stabilisierung gemessen anhand des PedsQL™ Kernmoduls, des PedsQL™ Moduls für familiäre Belastungen und dem eigens von BioMarin entwickelten und validierten Fragebogens zur CLN2-spezifischen QoL. Dies ist konsistent mit der dauerhaften Verlangsamung der Morbidität. Ein historischer Vergleich konnte nicht durchgeführt werden, da in der historischen Kontrolle keine Daten zur QoL erhoben wurden. Jedoch gilt zu beachten, dass die unbehandelten Patienten im gleichen Zeitraum weitestgehend

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ihre motorischen und sprachlichen Fähigkeiten verlieren, bettlägerig werden und sogar versterben. Somit ist auch hier ein Vorteil zugunsten von Cerliponase alfa zu verzeichnen.

Bezüglich der Sicherheit sind die mit Cerliponase alfa assoziierten UEs überschaubar und beherrschbar. In Anbetracht des „dramatischen“ Effekts von Cerliponase alfa bezüglich der Wirksamkeit können nur schwere, schwerwiegende oder lebensbedrohliche UEs oder solche, die zu dauerhaften Beeinträchtigungen führen, das Risiko-Nutzen-Verhältnis ändern. Alle in den Studien beobachteten, mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden, schweren, sehr schweren oder schwerwiegenden UEs waren gut kontrollierbar und klangen ohne Folgeerscheinungen ab. Die Tatsache, dass keiner der Patienten die Behandlung aufgrund eines UEs abgebrochen hat, zeigt, dass das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil für die Patienten und/oder deren Eltern/Betreuer insgesamt gut ist. Dies spiegelt sicherlich zum Teil den hohen medizinischen Bedarf der Patienten wider.

In der Zusammenschau kann festgehalten werden, dass die Therapie von CLN2-Patienten mit Cerliponase alfa zu einer drastischen Reduktion der Mortalität und zu einer dauerhaften Verlangsamung der Krankheitsprogression führt. Aufgrund der „dramatischen“ Effekte im Bereich Mortalität und Morbidität, sowie einer langfristigen Stabilisierung der Lebensqualität und einem guten Sicherheitsprofil ist der therapierelevante Nutzen von Cerliponase alfa entsprechend § 5 (7) Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung als **erheblich** einzustufen. Unter Berücksichtigung des indirekten Vergleichs der Studien mit einer historischen Kontrollpopulation liegt somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Cerliponase alfa vor.

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

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

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

Cerliponase alfa (Brineura®) ist angezeigt zur Behandlung der CLN2-Erkrankung, die durch einen Mangel des TPP1-Enzyms ausgelöst wird. Die EMA und internationale Leitlinien empfehlen, die Behandlung mit Cerliponase alfa so früh wie möglich zu beginnen, um irreversible neurodegenerative Schädigungen zu vermeiden. Aus diesem Grund wird in der Fachinformation eine Dosisempfehlung gegeben, um Patienten bereits ab der Geburt therapieren zu können. In der Realität wird die Therapie erst nach Diagnosestellung, d. h. nach dem Auftreten erster klinischer Symptome, im Alter zwischen 2 – 4 Jahren möglich sein. Eine Diagnose asymptomatischer, jüngerer Patienten ist zum momentanen Zeitpunkt nur möglich, wenn ältere, betroffene Geschwisterkinder bekannt sind. Die Studie 190-201/202 schloss Patienten ab 3 Jahren ein, während die Studie 190-203 ebenfalls jüngere Patienten einschloss. Für Kinder über 8 Jahre liegen eingeschränkte Daten vor. Die Behandlung sollte bei diesen Kindern auf der Grundlage des vom Arzt ermittelten Nutzens und der Risiken für den individuellen Patienten erfolgen. Auch bei CLN2-Patienten mit atypischem Krankheitsverlauf kann laut den internationalen Leitlinien eine Behandlung mit Cerliponase alfa erwogen werden.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die CLN2-Erkrankung existiert außer Cerliponase alfa keine krankheitsmodifizierende oder kurative Behandlungsoption. Laut den internationalen Leitlinien sollte bei allen Patienten mit klassischer CLN2-Erkrankung eine Behandlung mit Cerliponase alfa initiiert werden und eine Behandlung kann bei Patienten mit atypischem Krankheitsverlauf eine Behandlung erwogen werden.

Da es sich bei Cerliponase alfa um die einzige krankheitsmodifizierende Behandlungsmöglichkeit handelt, die den Krankheitsverlauf stark verlangsamt und die Mortalität drastisch verringert, besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf in dieser äußerst seltenen genetischen Erkrankung für alle betroffenen Patienten. Die Enzymersatztherapie mit Cerliponase alfa über ICV-Infusion in den inneren Liquorraum wirkt dem vorliegenden TPP1-Mangel entgegen, verlangsamt den Erkrankungsfortschritt und erhält essenzielle neurologische Funktionen, wodurch das Überleben verlängert wird.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 ^b	49 (Spanne: 40 – 58)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Definiert durch einen Mangel der Tripeptidyl-Peptidase 1; auch bekannt als CLN2		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 ^b	Alle CLN2-Patienten mit TPP1-Mangel	erheblich	49 (Spanne: 40 – 58)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Definiert durch einen Mangel der Tripeptidyl-Peptidase 1; auch bekannt als CLN2</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 ^b	622.805,53 € (mit Implantation/Austausch der ICV-Vorrichtung) ^c 615.917,53 € (ohne Implantation/Austausch der ICV-Vorrichtung) ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Definiert durch einen Mangel der Tripeptidyl-Peptidase 1; auch bekannt als CLN2 c: Die Implantation der intracerebroventrikulären (ICV)-Zugangsvorrichtung erfolgt im ersten Jahr vor Behandlungsbeginn. Ein Austausch der Vorrichtung sollte nach 4 Jahren erwogen werden.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 ^b	Entfällt. ^c	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 ^b	Entfällt. ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Definiert durch einen Mangel der Tripeptidyl-Peptidase 1; auch bekannt als CLN2</p> <p>c: Bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden (<i>orphan drugs</i>) entfällt laut der Verfahrensordnung des G-BA die Notwendigkeit zur Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>				

Bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden (*orphan drugs*) entfällt laut der Verfahrensordnung des G-BA die Notwendigkeit zur Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Brineura® und wird jede zweite Woche einmal durch ICV-Infusion verabreicht. Bei Patienten unter 2 Jahren wird eine geringere Dosierung empfohlen (Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13: 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	300	10

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

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

Brineura® wird per Infusion mittels eines chirurgisch implantierten Reservoirs und Katheters (ICV-Zugangsvorrichtung) in die Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) appliziert. Die ICV-Zugangsvorrichtung muss vor der ersten Infusion implantiert werden. Die implantierte ICV-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Um das Infektionsrisiko zu senken, muss Brineura[®] unter Anwendung einer aseptischen Technik verabreicht werden. In klinischen Studien wurden Fälle von Infektionen beobachtet, die durch die ICV-Zugangsvorrichtung verursacht wurden. In diesen Fällen wurden Antibiotika verabreicht, die ICV-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 ICV-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 ICV-Zugangsvorrichtung festzustellen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 der Fachinformation). 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. Nach Langzeitanwendung tritt Materialzersetzung der ICV-Zugangsvorrichtung auf. Dies ergaben die vorausgehenden Ergebnisse von Laborversuchen und Beobachtungen in klinischen Studien nach etwa 4-jähriger Anwendung. Ein Austausch der Zugangsvorrichtung sollte vor Ablauf von 4 Jahren einer regelmäßigen Verabreichung von Brineura[®] erwogen werden. Es muss jedoch stets sichergestellt werden, dass die ICV-Zugangsvorrichtung in Übereinstimmung mit den Vorschriften des jeweiligen Medizinprodukte-Herstellers verwendet wird.

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

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

Bei Patienten mit Bradykardie, Reizleitungsstörungen oder strukturellen Herzerkrankungen in der Vorgeschichte sollte während der Infusion eine Überwachung mittels Elektrokardiogramms

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(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).

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.