

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **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: 30.06.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
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 .....	12
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 .....	46
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	67
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	96
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	97
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	99

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Überblick über die NCL-Erkrankungen entsprechend ihrer genetischen Klassifikation. ....	19
Tabelle 3-2: <i>CLN2</i> -Genmutationen in einer Kohorte des DEM CHILD Registers. ....	21
Tabelle 3-3: Vergleich der Motor-Language Subskalen der WCMC-, HML-, und ML-Skalen zur quantitativen Erfassung der <i>CLN2</i> -Krankheitsaktivität. ....	24
Tabelle 3-4: Vergleich der Skalen-spezifischen Items der WCMC- und Hamburg-Skalen zur quantitativen Erfassung der <i>CLN2</i> -Krankheitsaktivität. ....	25
Tabelle 3-5: Auftreten von Krankheitssymptomen bei spät infantiler <i>CLN2</i> -Erkrankung. ....	30
Tabelle 3-6: Diagnose der <i>CLN2</i> -Erkrankung. ....	37
Tabelle 3-7: Baseline Charakteristika der Populationen des paarweisen Vergleichs der Studien 190-201/202 und 190-901. ....	42
Tabelle 3-8: Hochrechnung der <i>CLN2</i> -Prävalenz in Deutschland. ....	49
Tabelle 3-9: Entwicklung der Prävalenz der <i>CLN2</i> in den nächsten 5 Jahren. ....	50
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. ....	50
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel). ....	51
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ....	68
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie). ....	69
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie). ....	70
Tabelle 3-15: Dosierungen und Volumen von Cerliponase alfa (Brineura®). ....	71
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. ....	72
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie). ....	74
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit. ....	77
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient). ...	79
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient). ....	80
Tabelle 3-21: Dosierungen und Volumen von Brineura® ....	89
Tabelle 3-22: Verpflichtende Maßnahmen nach der Zulassung ....	95
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. ....	97

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Kurvilineare Einschlusskörper typisch für CLN2. ....	22
Abbildung 3-2: Typischer Krankheitsverlauf der CLN2-Erkrankung. ....	26
Abbildung 3-3: CLN2-Krankheitsprogression anhand von Querschnittsdaten der Hamburg-Subskalen für Motorik (A), Sprache (B), Sehvermögen (C) und Krampfanfälle (D). ....	29
Abbildung 3-4: Longitudinale klinische Entwicklung von Patienten mit CLN2- Erkrankung auf der Hamburg Motor-Language-Vision Skala.....	33
Abbildung 3-5: MRT eines Patienten mit CLN2-Erkrankung mit progressiver zerebraler Atrophie.....	34
Abbildung 3-6: Diagnostischer Algorithmus der NCL-Erkrankungen. ....	37
Abbildung 3-7: EQ-5D-5L Scores (A-E) und Utility Indexwerte (F) über verschiedene CLN2 Krankheitsstadien basierend auf der ML-Skala bei Patienten mit und ohne Cerliponase alfa Behandlung. ....	40
Abbildung 3-8: Montage des Infusionssystems. ....	91

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ANCL	Adulte neuronale Ceroid-Lipofuszinose
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (engl. <i>committee for medicinal products for human Use</i> )
CL	Kurvilineare Einschlusskörper (engl. <i>curvilinear profiles</i> oder <i>curvilinear Bodies</i> )
CLN2	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2
CLN2 QoL	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2 Fragebogen zur Lebensqualität (engl. <i>quality of life questionnaire</i> )
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit (engl. <i>cerebrospinal fluid</i> )
DRG	Diagnose-bezogene Gruppe (engl. <i>diagnosis related groups</i> )
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. <i>European medicines agency</i> )
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (engl. <i>European public assessment report</i> )
EQ-5D-5L	Europäische Lebensqualität 5 Dimensionen, 5 Level (engl. <i>European quality of life 5-dimension, 5-level</i> )
ERG	Elektroretinografie
EU	Europäische Union
FP	Fingerabdruckkörper (engl. <i>fingerprint bodies</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GRODs	Granuläre osmiophile Ablagerungen (engl. <i>granular osmiophilic deposits</i> )
HML	Hamburg Motorik-Sprache (engl. <i>Hamburg Motor-Language</i> )
ICV	Intracerebroventrikulär
INCL	Infantile neuronale Ceroid-Lipofuszinose
IQR	Interquartilsabstand (engl. <i>interquartile range</i> )
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit (engl. <i>international unit</i> )
JNCL	Juvenile neuronale Ceroid-Lipofuszinose
KI	Konfidenzintervall
LINCL	Spät-infantile (engl. <i>late-infantile</i> ) neuronale Ceroid-Lipofuszinose
ML	Motorik-Sprache (engl. <i>Motor-Language</i> )
MRT	Magnetresonanztomografie
NCL	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose
PAES	Wirksamkeitsstudie nach Zulassung (engl. <i>post-authorization efficacy study</i> )
PASS	Sicherheitsstudie nach Zulassung (engl. <i>post-authorization safety study</i> )
PedsQL™	Pädiatrische Lebensqualität (engl. <i>pediatric quality of life</i> )
PPT1	Palmitoyl-Protein Thioesterase 1

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
rhTPP1	<b>Rekombinate, humane Tripeptidyl-Peptidase 1</b>
RL	Geradlinige Einschlusskörper (engl. <i>rectilinear profiles</i> oder <i>rectilinear bodies</i> )
SAPs	<b>Sphingolipid-Aktivator-Proteine</b>
SCMAS	Untereinheit C der mitochondrialen Adenosintriphosphatsynthase (engl. <i>subunit C of mitochondrial adenosintriphosphate synthase</i> )
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i> )
SE	Standardfehler (engl. <i>standard error</i> )
SGB	<b>Sozialgesetzbuch</b>
TPP1	<b>Tripeptidyl-Peptidase 1</b>
VEP	<b>Visuell evoziertes Potential</b>
VerfO	<b>Verfahrensordnung</b>
WCMC	<b>Weill Cornell Medical College</b>
ZNS	<b>Zentrales Nervensystem</b>

### 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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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 Wirkstoff Cerliponase alfa, Handelsname Brineura<sup>®</sup>, der zugelassen ist „[...] zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet“ [1], und resultiert aus der Aufforderung zu einer erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung [2-5]. Die neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 wird im Folgenden auch als CLN2-Erkrankung bezeichnet. Es handelt sich um eine erbliche, autosomal rezessive lysosomale Speichererkrankung.

Im Rahmen der Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im Jahr 2017 wurde der Status von Brineura<sup>®</sup> als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (*orphan drug*) für das folgende Anwendungsgebiet bestätigt: Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 [6, 7]. Das Arzneimittel wurde unter außergewöhnlichen Umständen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in Verbindung mit Artikel 22 der Richtlinie 2001/83/EC zugelassen [8, 9]. Eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen kann unter folgenden Bedingungen erteilt werden [8, 9]:

- a. Wenn es sich bei der Indikation um eine äußerst seltene Erkrankung handelt (*ultra-orphan drug*),
- b. Wenn es nicht möglich ist, zum Zeitpunkt der Zulassung und zum gegenwärtigen Stand des medizinischen Wissens vollständige Informationen bereitzustellen, oder
- c. Wenn die allgemein akzeptierten Prinzipien der medizinischen Ethik es verbieten, die erforderlichen Informationen bereitzustellen.

Diese Bedingungen wurden seitens der EMA für Cerliponase alfa akzeptiert [7]. 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 erkennbar waren, 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 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V, der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt [10]. Daher ist es nicht erforderlich, den Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen [10, 11]. Im Ergebnis müssen keine Daten entsprechend den Regelungen von Kapitel 5 § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt werden [11]. Allerdings muss, entsprechend Kapitel 5 § 5 Absatz 7 VerfO G-BA, das Ausmaß des Zusatznutzens und die Zahl der betroffenen Patienten und

Patientengruppen, die von dem neuen Arzneimittel profitieren, belegt werden [11]. 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 [12].

Cerliponase alfa wurde seitens der EMA im Mai 2017 zugelassen und wird im deutschen Markt seit dem 1. Juli 2017 angeboten [1, 7]. Am 30. Juni 2017 hat Biomarin erstmals ein Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V von Cerliponase alfa eingereicht. Der Beschluss vom 21. Dezember 2017 wurde gemäß § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V befristet. Maßgeblich für die Befristung waren die damit verbundenen Auflagen zur Erhebung von Langzeitdaten im Rahmen der Studie 190-201/202 [2, 3]. Außerdem werden Daten einer post-Zulassungssicherheitsstudie (PASS) und -wirksamkeitsstudie (PAES) zur Beurteilung der Langzeitsicherheit und der Krankheitsprogression gefordert. Zudem sollen die in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelten Patienten in einem klinischen Register erfasst werden, um für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zu generieren. Der Beschluss vom 21. Dezember 2017 wurde jeweils am 04. Februar 2021 und am 17. Juni 2021 verlängert [4, 5]. Das gültige Ende der Frist ist der 1. Juli 2022.

Das hier vorgelegte Nutzendossier basiert auf dem Beschluss und den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 21. Dezember 2017 und den Verlängerungen vom 04. Februar 2021 und 17. Juni 2021 [2-5]. Mit Cerliponase alfa wurden in den letzten 12 Kalendermonaten keine Umsätze über der Obergrenze von 50 Mio. Euro 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 [11]. Aufgrund des *orphan drug* - Status ist auch in der Neubewertung kein Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich [10, 11]. Für die Neubewertung wird dennoch ein Vergleich gegenüber einer historischen Kontrollpopulation vorgenommen, um den quantifizierbaren Zusatznutzen von Cerliponase alfa darzustellen. Damit wird eine vergleichbare Methodik verwendet wie bei der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2017.

Cerliponase alfa ist die erste und einzige zugelassene, krankheitsmodifizierende Enzymersatztherapie für Patienten mit CLN2-Erkrankung [13, 14]. Der Wirkstoff wird dabei unmittelbar in die Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) infundiert, um im zentralen Nervensystem (ZNS) das fehlende Enzym zu substituieren [1]. Die Behandlung mit Cerliponase alfa ist die momentane Standardtherapie für Patienten mit CLN2-Erkrankung [13].

Derzeit gibt es keine anderen zugelassenen krankheitsmodifizierenden oder kurativen Therapien zur Behandlung von Patienten mit CLN2-Erkrankung [7, 13]. 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 bisher keine Wirksamkeit nachweisen und sie sind somit weder empfohlen noch zugelassen [13-16].

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 [13, 17, 18]. Im finalen Stadium der Erkrankung, das ohne Cerliponase alfa Behandlung bereits ab ca. 6 Jahren erreicht wird, treten vorwiegend palliative Maßnahmen in den Vordergrund [13, 17, 18].

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

Da somit keine Therapiealternative zu Cerliponase alfa existiert, und alle Patienten eine zusätzliche, unterstützende symptomatische Therapie erhalten, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie folglich eine Nicht-Behandlung bzw. abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der unterstützenden Maßnahmen. Eine Behandlung mit Placebo wird aufgrund der Notwendigkeit einer intracerebroventrikulären (ICV) Applikationsvorrichtung als unethisch angesehen. Da mit Cerliponase alfa nun eine zugelassene, sichere und effektive Behandlung existiert, wäre es zudem unethisch, den Patienten einer möglichen Kontrollgruppe die Behandlung dieser schnell fortschreitenden, fatalen Erkrankung zu verwehren.

Bei den hier vorgelegten Studien 190-201/202 und 190-203 handelt es sich um einarmige Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cerliponase alfa. Des Weiteren werden die Ergebnisse der Beobachtungsstudie 190-504 und eine Analyse von Patienten des DEM CHILD Registers, die innerhalb Deutschlands auf kommerzieller Basis mit Cerliponase alfa behandelt wurden (DEM CHILD RX), dargestellt. Zur Analyse des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die Studien 190-201/202, 190-203, sowie die DEM CHILD RX Daten mit einer historischen Kontrollgruppe (190-901 bzw. DEM CHILD Natural History) verglichen [19]. Um die Vergleichbarkeit der Studien- und Kontrollpopulation zu gewährleisten, wurden zudem Analysen unter Verwendung eines 1:1-Matchings anhand der folgenden Kriterien durchgeführt: Anzahl der Punkte auf krankheitsspezifischen Skalen zur Bewertung der Krankheitsprogression, Alter und Genotyp.

### 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Eine erste Beratung mit dem G-BA hat am 8. März 2017 stattgefunden (Beratungsanforderung 2016-B-201), die Beratungsanfrage des pharmazeutischen Unternehmers wurde am 22. Dezember 2016 eingereicht [19, 20]. Eine zweite Beratungsanfrage (2021-B-016) wurde am 15. Januar 2021 eingereicht. Die Beratung hat am 24. März 2021 stattgefunden [21].

Der G-BA stimmt mit der Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers überein, dass, entsprechend § 35a Abs.1 Satz 11 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. 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 [20]. Dieser Forderung wurde innerhalb des Dossiers zur ersten Nutzenbewertung von Cerliponase alfa nachgekommen.

Zusätzlich werden von Seiten des G-BA die folgenden in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 21. Dezember 2017 genannten Daten zur langfristigen Therapie für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens als notwendig erachtet [2, 21]:

- Finaler Studienbericht der Extensionsstudie 190-202 mit einer Laufzeit von insgesamt 5 Jahren
- PASS: Studie 190-504
- PAES: Studie 190-203
- Registerdaten für die in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelten Patienten

Es besteht Einvernehmen, dass keine zugelassene krankheitsmodifizierende oder kurative zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der CLN2-Erkrankung existiert [7]. Die für die Zulassung eingereichten Studien und die folgenden Studien zur Langzeittherapie 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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **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 VerFO [12].

### **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 - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information_de.pdf), [Aufgerufen am: 03.12.2021]. 2017, letztes Update 08.04.2021

2. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cerliponase alfa. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4721/2017-12-21\\_AM-RL-XII\\_Cerliponase-alfa\\_D-298\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4721/2017-12-21_AM-RL-XII_Cerliponase-alfa_D-298_TrG.pdf), [Aufgerufen am: 15.12.2021]. 2017

3. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cerliponase

alfa. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3168/2017-12-21\\_AM-RL-XII\\_Cerliponase-alfa\\_D-298\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3168/2017-12-21_AM-RL-XII_Cerliponase-alfa_D-298_BAnz.pdf), [Aufgerufen am: 20.12.2021]. 2017

4. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cerliponase alfa (Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4697/2021-02-04\\_AM-RL-XII\\_Cerliponase-alfa\\_D-298\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4697/2021-02-04_AM-RL-XII_Cerliponase-alfa_D-298_BAnz.pdf), [Aufgerufen am: 20.12.2021]. 2021

5. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Cerliponase alfa (Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4877/2021-06-17\\_AM-RL-XII\\_Cerliponase-alfa\\_D-298.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4877/2021-06-17_AM-RL-XII_Cerliponase-alfa_D-298.pdf), [Aufgerufen am: 20.12.2021]. 2021

6. European Medicines Agency, Committee for Orphan Medicinal Products, Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Brineura (cerliponase alfa) for the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-brineura-cerliponase-alfa\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-brineura-cerliponase-alfa_en.pdf), [Aufgerufen am: 18.01.2022]. 2017

7. European Medicines Agency, EPAR - European Public Assessment Report. Brineura. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004065/WC500229800.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004065/WC500229800.pdf), [Aufgerufen am: 03.12.2021]. 2017

8. 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: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605>, [Aufgerufen am: 22.06.2022]. 2004

9. 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: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:02001L0083-20220101&from=EN>, [Aufgerufen am: 22.06.2022]. 2001

10. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 14 des Gesetzes vom 10. Dezember 2021 (BGBl. I S. 5162) geändert worden ist. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf), [Aufgerufen am: 06.01.2022]. 2021
11. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Februar 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 08.06.2022 B1 in Kraft getreten am 9. Juni 2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2837/VerfO\\_2022-02-17\\_iK\\_2022-06-09.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2837/VerfO_2022-02-17_iK_2022-06-09.pdf), [Aufgerufen am: 21.06.2022].
12. Gemeinsamer Bundesausschuss, Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03\\_An2\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf), [Aufgerufen am: 08.12.2021]. 2021
13. Mole, S. E., Schulz, A., Badoe, E., Berkovic, S. F., de Los Reyes, E. C. et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 185.
14. Specchio, N., Ferretti, A., Trivisano, M., Pietrafusa, N., Pepi, C. et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for Targeted Therapy. *Drugs* 2020; 81(1): 101-123.
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. Williams, R. E., Adams, H. R., Blohm, M., Cohen-Pfeffer, J. L., de Los Reyes, E. et al. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol* 2017; 69: 102-112.
18. 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.

19. 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. Natural History Report No. 190-901. 2015.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-201 - Cerliponase alfa zur Behandlung von Patienten mit Neuronalen Ceroid-Lipofuszinose 2 (CLN2), auch bekannt als Tripeptidyl-Peptidase 1-Mangel. 2017.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-016 - Cerliponase alfa zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2. 2021.



## 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.*

#### **Kurzfassung**

Die CLN2-Erkrankung ist eine sehr seltene pädiatrische Erkrankung, die sich im Alter von 2 – 4 Jahren manifestiert und unbehandelt nach einer rapiden Krankheitsprogression zum frühen Tod der Patienten im jugendlichen Alter führt [1-3]. Es handelt sich um eine lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation des *CLN2*-Gens und den dadurch ausgelösten Mangel der lysosomalen Serin-Protease TPP1 verursacht wird [3]. Bei einer Defizienz der TPP1-Enzymfunktion akkumulieren dessen Substrate innerhalb der Lysosomen. Die Ansammlung molekularer Abfallprodukte führt zu einem Verlust der Zell- und Gewebefunktion. Dabei sind vor allem das ZNS und die Retina stark betroffen. Es kommt zu einer Neurodegeneration, die sich symptomatisch vor allem in einer generellen Entwicklungsverzögerung, epileptischen Anfällen und einem vollständigen Verlust der sprachlichen, motorischen, sowie visuellen Fähigkeiten der Patienten äußert [3, 4].

Cerliponase alfa stellt eine Enzymersatztherapie dar, bei der das defekte oder fehlende TPP1-Enzym durch eine funktionsfähige, rekombinante humane Variante (rhTPP1) ersetzt wird [5, 6]. Folglich umfasst die Zielpopulation von Cerliponase alfa alle Patienten mit CLN2-Erkrankung, da dieser regelhaft ein TPP1-Mangel zugrunde liegt. Cerliponase alfa stellt die Standardtherapie innerhalb dieser Indikation dar, da es momentan die einzige zugelassene, krankheitsmodifizierende Behandlungsmöglichkeit von Patienten mit CLN2-Erkrankung ist [7].

#### **Medizinischer Hintergrund der CLN2-Erkrankung**

Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen (NCLs) zählen zu der 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 [8]. Lysosomen sind vesikuläre Zellorganellen, deren Hauptaufgabe die Degradation von körperfremden und körpereigenen Makromolekülen

(Lipide, Kohlenhydrate, Proteine) in ihre terminalen Komponenten (Fettsäuren, Monosaccharide, Aminosäuren) durch hydrolysierende Enzyme ist [9]. Die Defizienz eines hydrolysierenden Enzyms, wie beispielsweise Proteasen, Nukleasen und Lipasen, kann dabei weitreichende Folgen haben, da dadurch die Substrate des betreffenden Enzyms nicht mehr oder nur unzureichend metabolisiert werden können [9]. Bei lysosomalen Speicherkrankheiten führt ein Regulationsproblem oder ein Defekt im Genom des betroffenen Patienten zu einer gänzlich abwesenden oder verminderten Aktivität eines hydrolysierenden Enzyms oder von Proteinen, die am lysosomalen Transport, der Biogenese oder der Reifung der Lysosomen beteiligt sind [9-11]. Eine Störung der lysosomalen Funktion aufgrund von fehlenden oder defekten Enzymen oder anderer lysosomaler Proteine ist somit für die Pathologie der lysosomalen Speicherkrankheiten verantwortlich [10, 11]. Konsequenzen können z. B. ein abnormer Vesikeltransport, eine Funktionsstörung der Autophagie, sowie eine Dysregulation von diversen Signalwegen, der Kalziumhomöostase und der mitochondrialen Funktion sein [10]. Ist die Aktivität eines Enzyms im Lysosom deutlich herabgesetzt, so reichern sich die abzubauenen Makromoleküle zunächst in der Zelle an [9]. Ab einer bestimmten Konzentration können sie über die Plasmamembran unkontrolliert in die extrazelluläre Matrix gelangen und sich so im gesamten Organismus anreichern [10, 12]. Der einzelne Defekt kann so zu einem sehr komplexen Krankheitsverlauf führen. Die Vererbung der lysosomalen Speicherkrankheiten erfolgt im Allgemeinen autosomal rezessiv [11]. Mittlerweile sind über 65 klinische Varianten in Zusammenhang mit 57 Genen, von denen 50 für Enzyme kodieren, bekannt [11, 13]. Bei lysosomalen Speicherkrankheiten handelt es sich generell um seltene Erkrankungen, die aber zusammen eine kombinierte Prävalenz von etwa 1:5.000 bis 1:7.000 Lebendgeburten aufweisen [11, 14].

NCL-Erkrankungen, auch bekannt als „Batten disease“, sind genetisch bedingte lysosomale Speicherkrankheiten, die als „progressive Erkrankung des Gehirns und in den meisten Fällen der Retina in Assoziation mit intrazellulärer Speicherung von Materialien, die morphologisch als Ceroid-Lipofuszin oder Ähnliches charakterisiert werden“, definiert sind [15, 16]. Sie bilden die größte Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter mit einer Inzidenz von ca. 1:30.000 Lebendgeborenen bei großer regionaler Variabilität [17-19]. Im Allgemeinen werden die NCL-Erkrankungen autosomal rezessiv vererbt; es ist nur eine autosomal dominant vererbte NCL-Form bekannt (CLN4) [18]. Bis heute sind insgesamt 14 unterschiedliche Gene identifiziert, die mit NCL assoziiert sind [20, 21]. 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), eine ATPase (CLN12) und ein Kaliumkanal-Protein (CLN4) [20, 21].

Bei NCL-Erkrankungen kommt es aufgrund des Enzym-/Proteinmangels zur Speicherung des wachsartigen Ceroid-Lipofuszinmaterials im Gehirn und in anderen Geweben [15, 16]. Die klinischen Symptome der NCL-Erkrankungen 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 [2, 4, 21, 22]. 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 [2, 21, 22].

Historische internationale Klassifikationen der NCL-Erkrankungen teilten diese nach dem Alter bei Auftreten der ersten Symptome in eine infantile (INCL), spät-infantile (LINCL), juvenile (JNCL) und adulte (ANCL) NCL ein [16]. Diverse Eponyme sind ebenfalls in Gebrauch (Tabelle 3-1) [16]. Der Name „Batten disease“ kann dabei für die JNCL oder begriffsübergreifend für die Gesamtheit der NCL-Erkrankungen verwendet werden [16].

Die Klassifikation der verschiedenen NCL-Erkrankungen wurde von einer Expertengruppe im Rahmen des 12. International NCL Kongresses 2009 überarbeitet und durch Williams et al. 2011 und 2012 verfeinert [15, 16]. Bei dieser neuen Klassifikation werden die NCL-Erkrankungen gemäß folgender Aspekte eingruppiert [16]:

- 1) Betroffenes Gen
- 2) Vorhandene Genmutation
- 3) Biochemischer Phänotyp (Enzymopathie oder Defizienz eines Membranproteins)
- 4) Klinischer Phänotyp (Alter bei Eintreten und Art der Symptome)
- 5) Ultrastrukturelle Eigenschaften (v. a. wenn keine Informationen bzgl. der Biochemie oder Genetik zur Verfügung stehen, beinhaltet betroffene Zelltypen und Art des pathogenen Speichermaterials)
- 6) Funktionalität anhand verschiedener Skalen zur klinischen Bewertung
- 7) Andere Anmerkungen (Weitere Behinderungen, genetische Einflüsse oder Umwelteinflüsse, die den Ausbruch und Verlauf der Krankheit beeinflussen)

Ein verkürztes System, das nur die Punkte 1) und 4) berücksichtigt, wurde vorgeschlagen [16].

Das heutige internationale Klassifikationssystem von Williams und Mole (2012) ist in Tabelle 3-1 dargestellt [15, 16, 18]. Die NCL-Erkrankungen lassen sich in einen löslichen lysosomalen Enzymmangel (CLN1, CLN2, CLN10) und einen Nicht-Enzymmangel (CLN3, CLN4, CLN5, CLN6, CLN7, CLN8) einteilen [16]. Bei den übrigen NCL-Erkrankungen ist die Klassifikation nach wie vor unsicher [16].

Tabelle 3-1: Überblick über die NCL-Erkrankungen entsprechend ihrer genetischen Klassifikation.

Erkrankung	Eponym	OMI 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, Erwachsenen	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-Domäne 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.*

Quellen: Haltia et al. (2013), Williams (2011), Williams (2012) [15, 16, 18].

Die CLN2-Erkrankung, zuvor auch bekannt als Jansky-Bielschowsky-Krankheit, gehört laut der historischen Klassifikation zu den LINCL mit spät infantiler Manifestation in einem Alter von 2 bis 4 Jahren [1-3]. Die Patienten erscheinen vor dem Auftreten der Symptome gesund und können eine normale psychomotorische Entwicklung aufweisen [3]. Zu den häufigsten ersten Symptomen zählen krampfartige, epileptische Anfälle, sprachliche und motorische Schwierigkeiten, sowie Verhaltensauffälligkeiten [4]. Die Diagnose der Erkrankung wird im Durchschnitt in einem Alter von ca. 4,5 Jahren gestellt, ca. 22,7 Monate nach dem ersten Auftreten der Symptomatik [4]. 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 [4, 23]. Es besteht die Möglichkeit, dass die Patienten ebenfalls unter Myoklonie leiden und eine Abgrenzung der epileptischen Anfälle von der Myoklonie ist für eine effiziente Behandlung erforderlich [3]. In einem späteren Stadium kann es ebenfalls zur Spastizität und dem vollständigen Verlust der unabhängigen Mobilität kommen [3]. Die Patienten leiden unter Schluckbeschwerden bis hin zur Notwendigkeit der künstlichen Ernährung [3]. Im Endstadium der Krankheit sind die Patienten meist bettlägerig und sie versterben im mittleren Jugendalter [3]. Es sind in der Literatur einzelne, atypische Patienten mit einem späteren Krankheitsbeginn und einer längeren Progressionsphase mit prominenterer Ataxie und weniger ausgeprägter Epilepsie beschrieben, die allerdings für Europa atypische Genotypen aufweisen [20, 23-26]. In Europa werden überwiegend Patienten mit spät infantilem Krankheitsbeginn beobachtet:

- So sind von 81 Patienten mit CLN2-Erkrankung, die im Jahr 2017 in dem europäischen Register für NCL-Erkrankungen (DEM CHILD Register) erfasst waren, das als Grundlage für den historischen Vergleich von Cerliponase alfa genutzt worden ist, nur zwei Patienten mit einem atypischen Krankheitsbeginn registriert [27];
- Alle 29 Patienten mit *CLN2*-Mutationen in einer italienischen Kohorte hatten einen spät infantilen Krankheitsbeginn [28];
- Von 60 Patienten mit CLN2-Diagnose, die Teil eines Forschungsprojektes zur Genetik der CLN2-Erkrankung waren, hatten ebenfalls nur 2 Patienten einen atypischen Krankheitsbeginn [29];
- Patienten mit einem atypischen Krankheitsbeginn leiden ebenfalls unter dem für die Erkrankung typischen TPP1-Mangel.

Die gestiegene Aufmerksamkeit für CLN2-Erkrankungen und ihre phänotypische Variabilität in den letzten Jahren, sowie eine verbesserte Diagnostik für NCL-Erkrankungen können mittelfristig dazu führen, dass der Anteil atypischer Patienten mit juveniler Form der Erkrankung in Zukunft auch in Europa steigen könnte. So enthält der aktuellste in Modul 4 verwendete Datensatz aus dem DEM CHILD Register vier (von 24) Patienten mit atypischem Phänotyp.

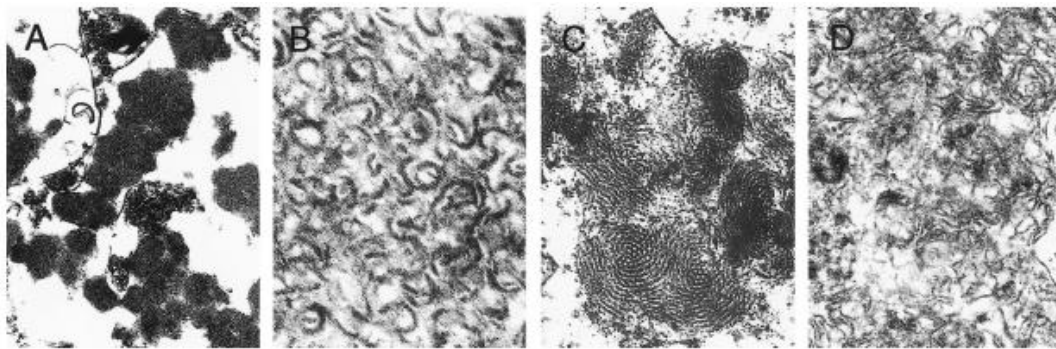
Ursächlich für die CLN2-Erkrankung sind Mutationen des *CLN2*-Gens, das auf dem Chromosom 11p15 lokalisiert ist [3, 30]. Das *CLN2*-Gen umfasst 13 Exons und 12 kleine Introns [3]. Laut der weltweiten CLN2-Datenbank wurden bis 2020 über 155 Mutationen des *CLN2*-Gens identifiziert, von denen 20 Nonsense, 73 Missense, 2 Insertionen/ Deletionen, 1 Insertion, 1 Deletion, 27 Frameshift und 24 Splicevarianten sind [31]. Von den 155 Mutationen werden 35 als pathogen oder wahrscheinlich pathogen klassifiziert [31]. In ca. 60 % der analysierten Patienten und Familien ist die CLN2-Erkrankung auf die Splice Mutation (c.509-1G>C) sowie die Nonsense Mutation c.622C>T (p.Arg208X), die entweder homozygot oder heterozygot in Kombination miteinander oder mit anderen Mutationen auftauchen können, zurückzuführen [23, 29, 32, 33]. 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 [4, 32, 34]. Dies wird in Tabelle 3-2 für eine Kohorte von 74 Patienten aus dem DEM CHILD Register gezeigt [4]. In dieser Kohorte haben 79,7 % der Patienten eine der beiden für Europa und Nordamerika typischen Mutationen [4, 23, 34-37]. Darüber hinaus gibt es sicher weitere *CLN2*-Genotypen, die ebenfalls mit einem spät infantilen Krankheitsbeginn assoziiert sind. Die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp ist nicht in allen Fällen eindeutig charakterisiert [3, 24, 33, 38-41]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass einige seltenere Mutationen mit einem atypischen Krankheitsverlauf in Verbindung stehen [32].

Tabelle 3-2: *CLN2*-Genmutationen in einer Kohorte des DEM CHILD Registers.

<b>Mutation</b>	<b>Zahl der Patienten (n=74)</b>	<b>% der Patienten</b>
c.622C>T oder c.509-1G>C Gesamt (mindestens eine)	59	79,7 %
c.622C>T Gesamt (mindestens eine)	46	62,2 %
Homozygot	25	33,8 %
mit c509-1G>C	12	16,2 %
mit einer anderen Mutation	9	12,2 %
c.509-1G>C Gesamt (mindestens eine)	25	33,8 %
Homozygot	5	6,7 %
mit einer anderen Mutation	8	10,8 %
Kombinationen anderer Mutationen	15	20,3 %
Quelle: Nickel et al. (2018) [4].		

Bei Patienten mit CLN2-Erkrankung führen die Mutationen des *CLN2*-Gens zu einem Verlust der Aktivität des lysosomalen Enzyms TPP1 [42]. Daraus resultiert eine Anreicherung des wachsartigen ceroidalen Lipofuszins, die durch die Formation krankheitsspezifischer ceroidaler kurvilinearere Einschlusskörper (Abbildung 3-1) gekennzeichnet ist, welche die neuronalen Zellen zerstören [3, 19, 23]. Die Zusammensetzung des Speichermaterials ist noch nicht vollständig bekannt; ca. 85 % des Materials besteht aus der Untereinheit C der mitochondrialen ATP Synthase [17, 43-45].

Die Anreicherung des lysosomalen Speichermaterials in den Gehirnzellen, der Retina und dem ZNS 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 [3, 18, 21, 23].



**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,  $\times 10,000$ ; **(B)** curvilinear profiles are typical of classic late infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis CLN2,  $\times 20,000$ ; **(C)** fingerprint bodies are the predominant type of intraneuronal inclusions in the juvenile form CLN3,  $\times 30,000$ ; and **(D)** many inclusions in the variant forms of late infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis correspond to the rectilinear complex,  $\times 15,000$ .

Abbildung 3-1: Kurvilineare Einschlusskörper typisch für CLN2.

Quelle: Haltia (2003) [17].

### CLN2-Krankheitsskalen

Zur Bewertung der Krankheitsprogression der CLN2-Erkrankung wurden historisch zwei ähnliche klinische Skalen, die Hamburg-Skala und die Weill Cornell Medical College (WCMC)-Skala, entwickelt (Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) [4, 23, 35].

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 [23, 35]. 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, Myoklonie und selbständige Ernährung [23, 35]. 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 (Tabelle 3-3). 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.

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. Die „Myoklonie“ Subskala der WCMC-Skala misst unfreiwillige Bewegungen und Bewegungsstörungen, die mit der CLN2-Erkrankung assoziiert sind, wie Myoklonie, Dystonie und Pyramidenbahnzeichen [35]. Diese Ereignisse sind jedoch episodisch und schwanken über kurze Zeiträume, zudem ist deren Schweregrad nicht linear mit der Progression der CLN2-Erkrankung assoziiert. Außerdem werden sowohl die Domäne „Krampfanfälle“ der Hamburg-Skala als auch die Domänen „Myoklonie“ und „selbständige Ernährung“ der WCMC-Skala 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 wurde eine Motor-Language (ML)-Skala, auch bekannt als CLN2 Clinical Rating Scale, erstellt, die nur die krankheitsrelevanten Domänen Motorik und Sprache bewertet [46]. Es handelt sich hierbei um eine Adaption der Hamburg-Motor-Language (HML)-Skala mit Anpassungen der Ankerpunktdefinitionen, um einheitliche Bewertungen in multinationalen, standortübergreifenden, klinischen Wirksamkeitsstudien zu ermöglichen [46]. Die Skala weist eine hohe Interrater-Reliabilität und eine moderate bis starke Korrelation mit Schlüsseldomänen und Gesamtscores verschiedener Instrumente zur Messung der Lebensqualität (Pediatric Quality of Life (PedsQL™), PedsQL™ Family Impact Modul, CLN2 Quality of Life Questionnaire (CLN2 QoL)) auf [46]. In den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 21.12.2017 schätzte der G-BA die Verwendung der motorischen und sprachlichen Domäne als nachvollziehbar, patientenrelevant und hinreichend für die Beurteilung der Krankheitsprogression ein [47].



Tabelle 3-3: Vergleich der Motor-Language Subskalen der WCMC-, HML-, und ML-Skalen zur quantitativen Erfassung der CLN2-Krankheitsaktivität.

Domäne	Punkte	WCMC-Skala [35]	HML-Skala [23]	ML-Skala [46]
Gang (WCMC) bzw. motorische Fähigkeit (HML, ML)	3	Normal	Geht normal <sup>1</sup>	Weitgehend normaler Gang. Keine auffällige Ataxie, keine krankheitsbedingten Stürze.
	2	Abweichend (spastisch oder bradykinetisch oder ataxisch), aber in der Lage, selbstständig zu gehen	Häufige Stürze, offensichtliche Ungeschicklichkeit	Selbständiges Gehen, gekennzeichnet durch die Fähigkeit, $\geq 10$ Schritte ohne Hilfe zu gehen. Offensichtliche Unsicherheit und gelegentliche Stürze
	1	Abweichend (spastisch oder bradykinetisch oder ataxisch), benötigt Hilfe	Kein Gehen ohne Hilfe oder nur Krabbeln	Benötigt externe Hilfe zum Gehen oder kann nur Kriechen
	0	Nicht gehfähig	Immobil, meist bettlägerig	Kann nicht länger gehen oder kriechen
Sprache	3	Normale Sprache	Normal (individuell beste Leistung) <sup>2</sup>	Augenscheinlich normale Sprache. Verständlich und weitgehend altersadäquat. Noch keine Verschlechterung festzustellen.
	2	Von der Norm abweichende Sprache mit ungewöhnlicher Artikulation und vermindertem Wortschatz	Erkennbar von der Norm abweichend	Sprache hat sich verschlechtert, von der Norm abweichend (schlechter als die individuell beste Leistung) <sup>3</sup>
	1	Kaum verständliche Sprache mit schwerer Dysarthrie und nur sehr wenigen verständlichen Worten	Schwer verständlich	Schwer verständlich. Nur wenige verständliche Worte.
	0	Nicht verständliche Worte oder keine Sprache	Unverständlich oder keine Sprache	Keine verständlichen Worte oder Vokalisation

WCMC: Weill Cornell Medical College. HML: Hamburg Motor-Language. ML: Motor-Language.

<sup>1</sup> Bei einigen Kindern war die motorische Entwicklung nie altersadäquat.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

Tabelle 3-4: Vergleich der Skalen-spezifischen Items der WCMC- und Hamburg-Skalen zur quantitativen Erfassung der CLN2-Krankheitsaktivität.

WCMC-Skala [35]			Hamburg-Skala [23]		
Myoklonie	3	Keine Myoklonie, Chorea/Tremor/Athetose und Dorsalextension der Zehen („upgoing toes“)	Sehvermögen	3	Erkennt ein gewünschtes Objekt, greift nach diesem
	2	Eines der Folgenden: Myoklonie, Chorea/Tremor/ Athetose oder Dorsalextension der Zehen („upgoing toes“)		2	Unkoordiniertes Greifen nach Objekten
	1	Zwei der Folgenden: Myoklonie, Chorea/Tremor/ Athetose oder Dorsalextension der Zehen („upgoing toes“)		1	Reagiert auf Licht
	0	Myoklonie, Chorea/Tremor/Athetose und Dorsalextension der Zehen („upgoing toes“)		0	Keine Reaktion auf visuelle Reize
Ernährung	3	Keine Schluckstörung	Krampfanfälle (Grand mal)	3	Keine Krampfanfälle in drei Monaten
	2	Milde Schluckstörung		2	Ein bis zwei Krampfanfälle in drei Monaten
	1	Mittelschwere Schluckstörung		1	Ein Krampfanfall pro Monat
	0	Gastrostomie-Schlauch-abhängig		0	Mehr als ein Krampfanfall pro Monat

*WCMC: Weill Cornell Medical College.*

### Natürlicher Krankheitsverlauf

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 [3, 4, 17, 23, 29, 35, 44, 48-54]. Steinfeld et al. (2002) und Nickel et al. (2018) schlossen deutsche Patienten in ihren Kohorten zur Untersuchung des natürlichen Krankheitsverlaufes mit ein [4, 23]. In der Studie von Steinfeld et al. (2002) wurde die Krankheitsprogression von 22 Patienten mit CLN2-Erkrankung aus Deutschland und der Schweiz anhand der HML-Skala analysiert [23]. Die Studie von Nickel et al. (2018) schloss insgesamt 140 Patienten ein [4]. Davon stammten 74 aus dem DEM CHILD Register und die meisten waren deutscher (39 %), italienischer (15 %) oder polnischer (11 %) Herkunft [4]. Die restlichen 66 Patienten entstammten der WCMC Datenbank und kamen aus den USA (48 %), Kanada (11 %) und England (11 %) [4]. Zudem liegen im Rahmen der Studie 190-901 vom pharmazeutischen Hersteller BioMarin ergänzende Angaben zu einer Kohorte vor, die teilweise mit der von Nickel et al. (2018) untersuchten Kohorte überlappt [55, 56].

CLN2 ist eine schnell fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung. Die Patienten erscheinen vor dem Auftreten der Symptome gesund und können eine normale psychomotorische Entwicklung aufweisen [3]. Die Krankheit beginnt meist im spät infantilen Kindesalter von 2 – 4 Jahren (Tabelle 3-5) [2-4, 23, 29, 44, 48, 57]. In einer Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf von Nickel et al. (2018) trat der Krankheitsbeginn im Median mit 35 Monaten (Interquartilsabstand [IQR] 24-38,5) auf [4]. Dabei wurde der Krankheitsbeginn bei Patienten mit einer der beiden häufigsten Mutationen (c.622C>T oder c.509-1G>C) auf beiden Allelen nach 32 Monaten (IQR 24-36), mit einer der beiden häufigsten Mutationen auf nur einem Allel nach 36 Monaten (IQR 26-42) und mit keiner der beiden häufigsten Mutationen nach 28,5 Monaten (IQR 24-40) beobachtet [4]. Genotypische Unterschiede, die in anderen Regionen für einzelne Patienten beobachtet wurden, sind zum Teil mit einem modifizierten phänotypischen Verlauf assoziiert [24, 28, 38, 39, 41, 44, 48, 52, 58-62]. Die Diagnose der klassischen CLN2-Erkrankung wird abhängig von der untersuchten Kohorte im Median in einem Alter zwischen 4 und 5,5 Jahren gestellt (Tabelle 3-5) [4, 35, 44]. Nickel et al. (2018) geben für das kombinierte DEM CHILD und WCMC Datenset ein medianes Diagnosealter von 4,5 Jahren, womit im Durchschnitt  $22,7 \pm 9,8$  Monate zwischen dem Eintreten der ersten Symptome und der Diagnose vergehen [4]. Der klassische Krankheitsverlauf ist schematisch in Abbildung 3-2 dargestellt. Patienten, die aufgrund von selteneren Mutationen einen atypischen CLN2-Verlauf aufweisen, sind meist erst später von der Krankheit betroffen. So wird beispielsweise von dem Auftreten erster Symptome in einem medianen Alter von 5,9 – 6 Jahren bei atypischen Patienten berichtet [26, 63].

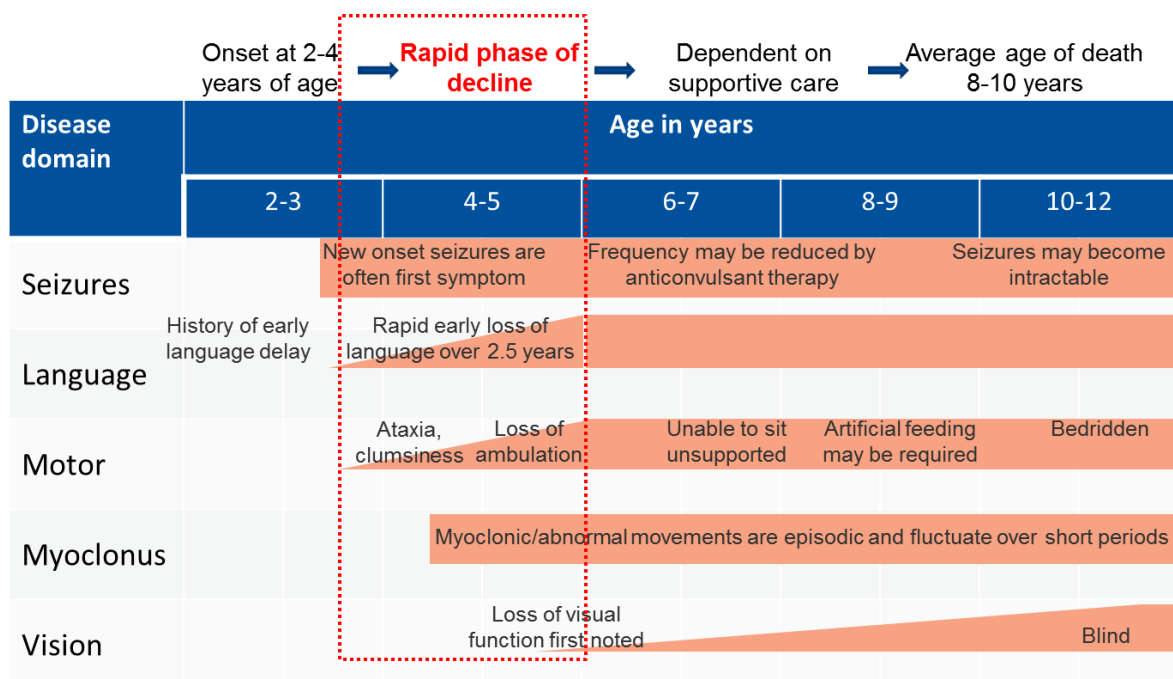


Abbildung 3-2: Typischer Krankheitsverlauf der CLN2-Erkrankung.

Quelle: Eigene Darstellung.

Zu den häufigsten ersten Symptomen der klassischen CLN2-Erkrankung zählen Krampfanfälle (50 – 71 %) und sprachliche (27 – 79 %) sowie motorische Beeinträchtigungen (8 – 41 %) (Tabelle 3-5) [3, 4, 23, 35, 44, 48, 53, 54, 64]. Bei atypischen Fällen können neben Krampfanfällen und Sprachauffälligkeiten auch Verhaltensauffälligkeiten, kognitive Störungen, Ataxie, visuelle Alterationen und visuelle Halluzinationen als erste Symptome auftreten [26, 63].

Krampfanfälle und Epilepsie können in unterschiedlichen Formen (generalisierend tonisch-klonisch, partiell, myoklonisch oder Absencen) episodisch auftreten und sind häufig refraktär gegenüber einer medikamentösen Behandlung [2, 3, 21, 25, 35, 44, 48, 58]. Laut Nickel et al. (2018) erleiden die Patienten in einem medianen Alter von 37 Monaten (IQR 35 – 42) ihren ersten Krampfanfall [4]. In der Kohorte von Steinfeld et al. (2002) traten die ersten Krampfanfälle im Median mit 2,7 Jahren (entsprechend 32,4 Monaten) etwas früher auf [23]. Die Patienten leiden darüber hinaus an Ataxie, Myoklonien, und degenerativen psychomotorischen Störungen [2, 3]. Motorische Dysfunktionen beginnen in einem Alter von 3,1 – 4 Jahren (Tabelle 3-5) [3, 23, 35, 44, 48].

Sprachliche Entwicklungsverzögerungen traten laut Nickel et al. (2018) bei ca. 83 % einer Gruppe von 36 Patienten mit CLN2-Erkrankung des DEM CHILD Registers auf [4]. Auch von der internationalen Leitlinie wird empfohlen, Kinder mit sprachlichen Entwicklungsverzögerungen oder -retardierungen in Kombination mit Krampfanfällen auf das Vorhandensein einer CLN2-Erkrankung zu testen [7]. Sprachauffälligkeiten können dabei in einem Alter zwischen 2,2 bis 3,7 Jahren beginnen (Tabelle 3-5) [3, 23, 35, 44, 48].

Während der folgenden Jahre schreitet die Erkrankung rapide fort (Abbildung 3-3) und führt zu einem vollständigen Verlust der psychomotorischen Funktionen im Alter zwischen 5 – 6 Jahren [2, 4, 20, 21, 53]. Dabei verlieren die Patienten im Durchschnitt 1,81 Punkte (95 % Konfidenzintervall [KI] 1,50 – 2,12) des kombinierten Motor-Language HML-Scores pro Jahr (die höchstmögliche Punktzahl bei normaler Funktion ist 6, bei einem Score von 0 ist keine Funktion mehr vorhanden) [4]. Nach dem Verlust des ersten Punktes auf der motorischen bzw. Sprachdomäne beschleunigt sich der Verlust des HML-Scores auf 2,43 Punkte pro Jahr (95 % KI 2,07 – 2,79) [4]. Es kommt zu einem kompletten Verlust der Motor- und Sprachfunktion innerhalb von ca. 30 Monaten in einem medianen Alter von ca. 6 Jahren [4, 55]. Somit stellt der Verlust der Motor- und Sprachfunktion ein schwerwiegendes Symptom dar, das im Verlauf der Erkrankung rapide abnimmt und mithilfe der HML/ML-Skala gut quantifiziert werden kann.

In einem Alter von 3,8 – 5,8 Jahren tritt der Verlust der Sehfähigkeit bei Patienten mit CLN2 zeitlich versetzt etwas später als der Verlust der motorischen, sprachlichen und kognitiven Fähigkeiten auf (Abbildung 3-3 C) und führt schnell zur Erblindung im Alter zwischen 5 – 10 Jahren [3, 7, 23, 24, 35, 38, 44, 48, 49, 53]. Der Verlust der Sehfähigkeit ist assoziiert mit abnormalen Elektroretinografie (ERG)-Messungen und mit einer abnormalen Antwort auf Stimuli des visuell evozierten Potentials (VEP) mit kurzen Latenzzeiten und verlängerten Amplituden [65, 66]. Das Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt mehrere kurze Spitzen (Polyspikes) [65]. Das VEP weist eine große Amplitude in einem frühen Krankheitsstadium

auf, und kleinere Amplituden in späteren Stadien [65]. Die in der CLN2-Erkrankung beobachtete Retinopathie ist eine symmetrische Zapfen-Stäbchen-Dystrophie mit frühen strukturellen Anzeichen einer Makulopathie [65, 66]. Die Degeneration der äußeren Retina wird als bilateral und symmetrisch beschrieben und schreitet am schnellsten zwischen einem Alter von 48 und 72 Monaten fort (Abbildung 3-3) [66, 67]. Im Spätstadium treten ebenfalls Optikusatrophie und Gefäßrarefizierung auf [68]. 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 die Messung der Sehfähigkeit bei den dementen Kindern schwierig gestaltet [65].

Der Krankheitsverlauf ist rapide fortschreitend mit dem Verlust der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten, Krämpfen und Epilepsie, Bewegungsstörungen (Myoklonie, Dystonie und Chorea), Schlafstörungen, progressiver Demenz und schließlich dem Verlust der Sehfähigkeit [2-4, 23, 53, 58, 69]. Die Patienten werden pflegebedürftig, erblinden und sind auf eine künstliche Ernährung angewiesen, da die Fähigkeit zu schlucken verloren geht [2, 3, 21, 35, 58]. 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 [38]. Die Kinder verfallen in einen vegetativen Zustand begleitet von Anfällen und zum Teil äußerst schmerzhaften Bewegungsstörungen und versterben im Alter zwischen 8 und 12 Jahren [3, 4, 6, 19, 35, 44, 48, 53, 58, 70]. Nickel et al. (2018) zeigen in einer vor kurzem vorgenommenen Analyse des DEM CHILD Registers, dass das mediane Sterbealter von 20 Kindern mit CLN2-Erkrankung bei 10,0 Jahren (Standardabweichung [SD]: 3,2) liegt [4]. Eine Kaplan-Meier Analyse in der gleichen Publikation schätzt die Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem Tod bzw. dem letzten Beobachtungszeitpunkt auf einen Median von 7,8 Jahren [4]. Die Lebenserwartung der Patienten mit CLN2-Erkrankung hängt zudem vom Standard der multidisziplinären Versorgung und der Palliativversorgung ab, die sich regional unterschiedlich gestalten kann [2].

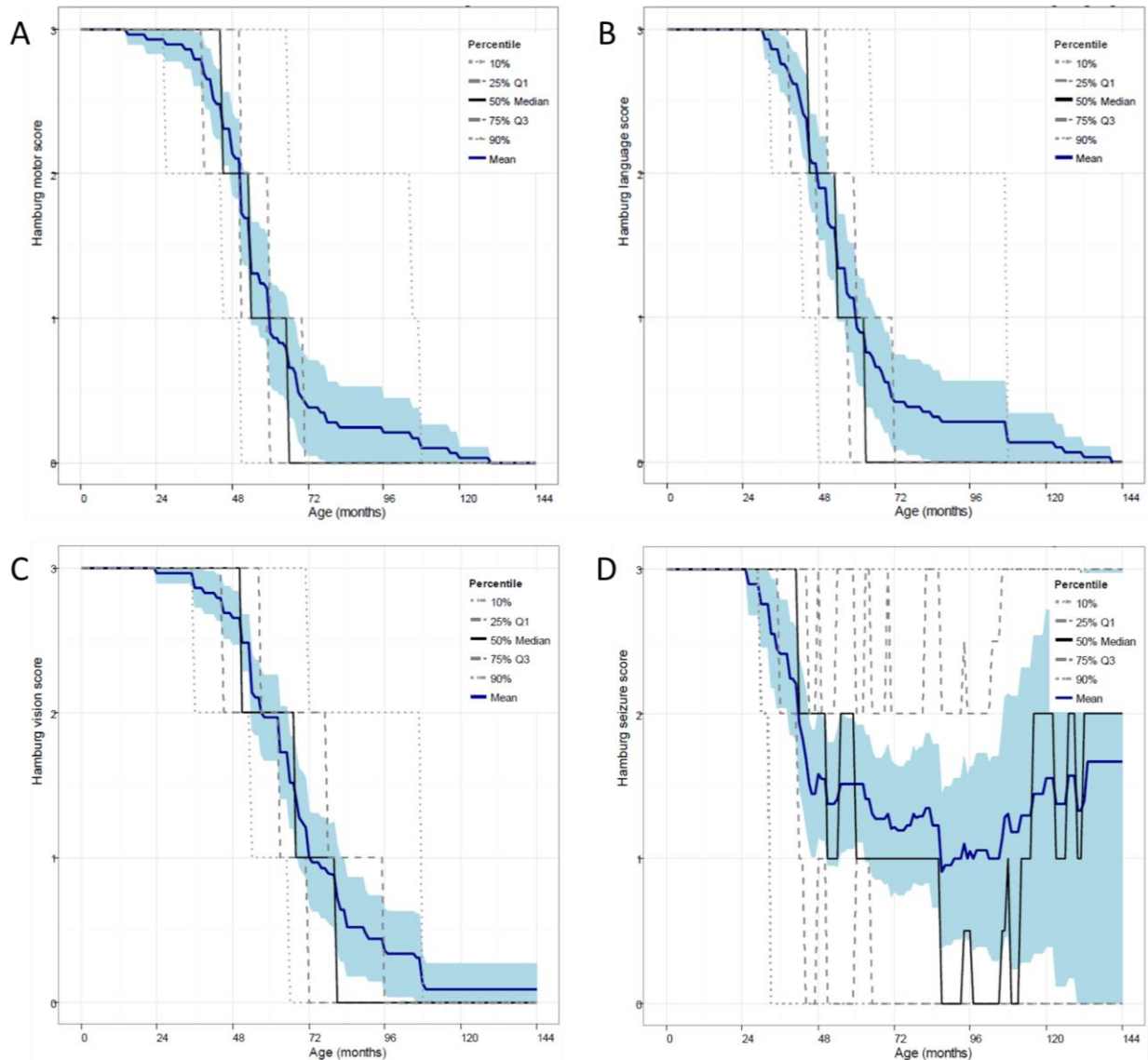


Abbildung 3-3: CLN2-Krankheitsprogression anhand von Querschnittsdaten der Hamburg-Subskalen für Motorik (A), Sprache (B), Sehvermögen (C) und Krampfanfälle (D).

Quelle: Natural History Study 190-901: Figure 13.4.1.1 (Motorik, Sprache), Figure 13.4.2.1 (Sehvermögen) und Figure 13.4.3.1 (Krampfanfälle) [55].

Tabelle 3-5: Auftreten von Krankheitssymptomen bei spät infantiler CLN2-Erkrankung.

Autor, Jahr	Repräsentierte Haupt-Länder	N =	Erste Symptome (% der Patienten)	Alter in Jahren zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von:							Mittler (Variation) Messung
				Krankheitsbeginn	Ersten Krampfanfällen	Sprachauffälligkeiten	Motorischer Dysfunktion	Verlust der Sehfähigkeit	Diagnose		
Ardicli et al. 2021 [53]	Türkei	30	Krampfanfälle: 70% Sprachauffälligkeiten: 43% Psychomotorische Regression: 27% Ataxie: 13% Beeinträchtigung der Sehstärke: 7%	3,0 (1,6 – 7,0)	3,2 (2,0 – 8,0)	5,3 (IQR 5,0-5,8) [Verlust der Sprache]	5,0 (IQR 5,0-5,5) [Verlust der Gehfähigkeit]	5,8 (IQR 5,0-6,0)	5,2 (1,5 – 11) <sup>1</sup>	Median (Spanne)	
Johnson et al. 2020 [70]	Australien	13	-	3,0 (1,5-3,5)	3,0 (2,5-3,5)	-	-	-	3,75 (0,3-4,75) <sup>1</sup>	Median (Spanne)	
Dozières-Puyravel et al. 2019 [54]	Frankreich	11	Krampfanfälle: 63% Sprachauffälligkeiten: 27% Motorische Dysfunktion: 27%	2,5 – 4,0	2,75-4,0	-	-	-	3,2 – 7,0	Spanne	
Nickel et al. 2018 [4]	DEM CHILD: Deutschland, Italien, Polen; WCMC: USA, Kanada, England	140 <sup>2</sup>	Krampfanfälle: 70% Sprachauffälligkeit: 57% Motorische Dysfunktion: 41% Verhaltensauffälligkeit: 16% Demenz: 9% [n=74, nur DEM CHILD]	2,9 (2,0-3,2)	3,1 (2,9-3,5)	-	-	-	4,5 (3,95-5,0)	Median (IQR)	
Beltrán et al. 2018 [71]	Argentinien	12	Epilepsie: 58% Sprachauffälligkeiten: 34% Veränderungen des Gangbildes: 8%	3,0 (2,1–3,5)	-	-	-	-	-	Mittelwert (Spanne)	
Specchio et al. 2017 [64]	Italien	14	Epilepsie: 50% Sprachauffälligkeiten: 79% Regression erworbener Meilensteine: 14% Balancestörungen: 14%	3,0 (2,0–3,8)	3,2 (2,6–3,8)	-	-	-	4,2 (3,1–5,2)	Median (Spanne)	
Pérez-Poyato et al., 2012 [44]	Spanien	12	Krampfanfälle: 50% Verzögerte Sprache: 42% Unbeholfenheit: 8%	2,2 (1,5-3,7) Durchschnitt (Spanne)	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) [Ataxie] 4,5 (4,3-4,6) [Verlust der Gehfähigkeit]	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 % KI)	
Chang, 2011 [3]	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)	

Autor, Jahr	Repräsentierte Haupt-Länder	N =	Erste Symptome (% der Patienten)	Alter in Jahren zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von:							Mittler (Variation) Messung
				Krankheitsbeginn	Ersten Krampfanfällen	Sprachauffälligkeiten	Motorischer Dysfunktion	Verlust der Sehfähigkeit	Diagnose		
Moore et al., 2008 [48]	Kanada (Neufundland)	28	Krampfanfälle: 71% Unsteter Gang: 18% Sehchwäche: 7% Regression: 4%	2,9 (1,8-3,9) [Präsentation]	3,0 (1,8-4,0)	-	-	4,0 (2,9-5,5) [erste abnormale Augenuntersuchung dokumentiert, n=22]	-	Median (Spanne)	
Worgall et al., 2007 [35]	USA, Kanada, England, Österreich, Spanien	18	-	- <sup>3</sup>	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 [23]	Deutschland, Schweiz	16 <sup>4</sup>	-	- <sup>3</sup>	2,7	3,1	3,1	4,0	-	Median [aus Grafik entnommen]	
Sleat et al., 1999 [29]	USA – versch. Ethnien	46	nicht spezifiziert (molekulargenetische Studie)	2,9 (2,0-3,8)	nicht spezifiziert (molekulargenetische Studie)						Durchschnitt (Spanne)

KI: Konfidenzintervall. IQR: Interquartilsabstand

<sup>1</sup> Gewisterkinder von Patienten konnten ggf. vor Einsetzen der Krankheit diagnostiziert werden [53, 70].

<sup>2</sup> Nickel et al. (2018) berichteten das Alter des Krankheitsbeginns für ein kombiniertes Datenset, das Daten des DEM CHILD Registers und des Weill Cornell Medical College enthält [4]. Die ersten Symptome wurden nur für das DEM CHILD Register angegeben [4].

<sup>3</sup> 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 [23, 35].

<sup>4</sup> Nur Patienten mit häufig vorkommenden Mutationen.

## Veränderungen des zerebralen Systems

Der Mangel an TPP1 führt zu einem neuronalen Zellverlust bei der CLN2-Erkrankung, die mit einem Verlust an grauer Gehirns substanz assoziiert ist [35]. Zeichen einer kortikalen Atrophie des Gehirns wurden in der kranialen Magnetresonanztomografie (MRT) von Patienten mit CLN2-Erkrankung beobachtet. In den frühen Stadien der Erkrankung ist häufig die zerebrale Kleinhirnmittle (Vermis) zuerst betroffen [64, 65]. Eine zerebellare und/oder zerebrale Atrophie oftmals in Zusammenhang mit einer Hyperintensität der weißen Substanz tritt in der Mehrheit der Patienten mit CLN2-Erkrankung auf und verstärkt sich mit Progression der Erkrankung [53, 64, 70-73].

Die typischen klinischen Symptome der CLN2-Erkrankung 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 eine schwerwiegende zerebrale Atrophie verbunden mit einem Verlust kortikaler Neuronen, Axons sowie dem Myelin der weißen Substanz beobachtet [74]. Die Magnetresonanztomografie hat zudem gezeigt, dass die



metabolischen N-Acetylaspartat / Kreatinin-Ratios (NAA/Cr) sinken und erhöhte Myo-Inositol / Kreatin-Ratios im Vergleich zu gesunden Kindern festzustellen sind [75]. Gleichzeitig sind ein erhöhtes ventrikuläres Volumen und erhöhte scheinbar Diffusionskoeffizient Werte (ADC - apparent diffusion coefficient) mit der Erkrankung assoziiert [35, 76].

In einer Untersuchung von Dyke et al. (2013) wurden 5 verschiedene Parameter zur quantitativen Analyse der Hirn-Morphometrie und des Metabolismus bei 23 Patienten mit CLN2-Erkrankung unterschiedlichen Alters untersucht, die sich alle signifikant mit der Krankheitsprogression verändern und deutliche Unterschiede zu gesunden Kindern aufweisen [77].

Ardicli et al. (2021) führten eine MRT Analyse von 23 Patienten mit CLN2-Erkrankung durch und stellen einen variablen Grad der zerebellaren Atrophie in 96 %, der zerebralen Atrophie in 83 % und eine erhöhte Hyperintensität der periventrikulären weißen Substanz in 57 % der Patienten fest [53]. Die zerebellare Atrophie war dabei stärker als die zerebrale [53]. In den meisten Fälle verstärkte sich die zerebrale und zerebellare Atrophie mit dem Fortschreiten der Krankheit [53]. Patienten unter 3 Jahren wiesen noch eine mildere zerebellare Atrophie auf [53].

Johnson et al. (2020) detektierten in einer Kohorte von 10 Patienten mit CLN2-Erkrankung in allen Patienten eine zerebellare und/oder eine zerebrale Atrophie sowie eine milde bis moderate Ventrikulomegalie [70]. Bei 9/10 Patienten war der Gehirnstamm verdünnt, 7/10 zeigten eine verminderte Klarheit der internen Architektur des Hippocampus und bei 6/10 Patienten war die kortikale Atrophie der hinteren Regionen stärker als die der vorderen Regionen [70]. Veränderungen der weißen Substanz wurden ebenfalls festgestellt [70]. Bei den Patienten verstärkte sich sowohl die zerebellare und zerebrale Atrophie als auch die Ventrikulomegalie und die Veränderungen der weißen Substanz mit Fortschreiten der Krankheit [70].

Löbel et al. (2016) hat eine longitudinale Studie zur Bewertung von MRT-Volumenänderungen bei Patienten mit CLN2-Erkrankung im Verhältnis zum Alter und Krankheitsprogression durchgeführt [40, 78]. 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 [23, 40]. 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-Erkrankung angenommen [40, 79, 80].

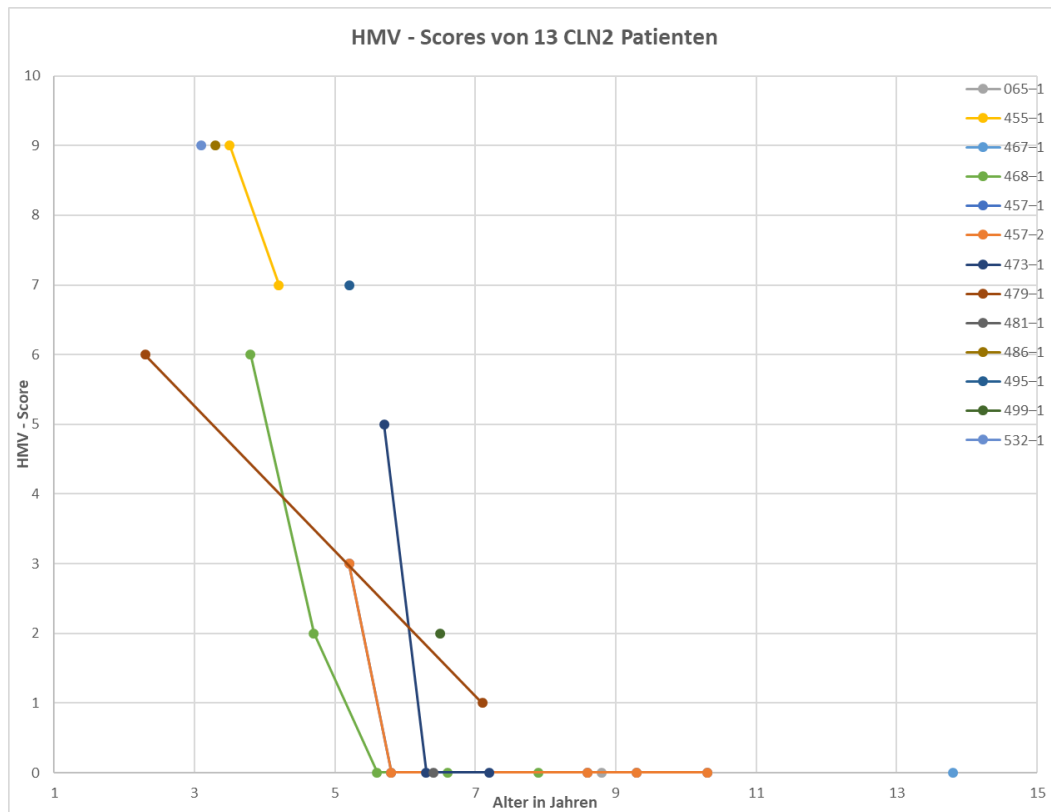


Abbildung 3-4: Longitudinale klinische Entwicklung von Patienten mit CLN2-Erkrankung auf der Hamburg Motor-Language-Vision Skala.

Quelle: Eigene Darstellung nach Löbel et al. 2016 [40].

Das MRT zeigt einen starken Verlust des supratentorialen 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 [40].

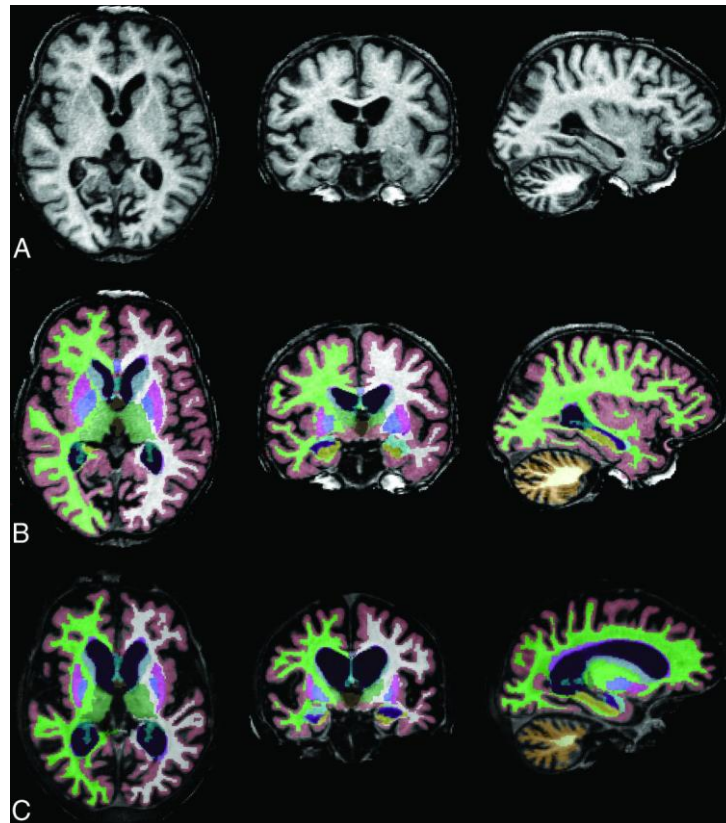


Abbildung 3-5: MRT eines Patienten mit CLN2-Erkrankung mit progressiver zerebraler Atrophie.

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). Quelle: Löbel et al. (2016) [40].

Die MRT-Untersuchungen von Patienten mit CLN2-Erkrankung zeigen typische degenerative Veränderungen des ZNS mit einer Abnahme der grauen und Veränderungen der weißen Substanz [53, 70, 77, 81]. Die Hirnflüssigkeit nimmt entsprechend zu [77]. Die massiven Veränderungen gehen einher mit den klinischen Symptomen und sind korreliert mit dem Alter der Patienten. Selbst atypische Patienten mit CLN2-Erkrankung 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 die CLN2-Erkrankung mit einem Verlust der grauen Gehirns substanz einher [35]. Es finden sich im kranialen MRT Zeichen einer kortikalen Hirnatrophie, wobei häufig im Frühstadium der Kleinhirnwurm am deutlichsten betroffen ist [81].

## Diagnostik

Die Diagnose der CLN2-Erkrankung stellt eine Herausforderung dar, da es sich um eine seltene Krankheit mit geringem Bekanntheitsgrad handelt und die benötigten diagnostischen Mittel in manchen Regionen ggf. nicht zur Verfügung stehen [7]. Obwohl der Nachweis einer fehlenden TPP1-Aktivität in Trockenblut möglich ist und ein Neugeborenen Screening mittels massenspektrometrischer Analyse der TPP1-Aktivität in Trockenblut vorgeschlagen wurde, wird die CLN2-Erkrankung in Deutschland laut der Leitlinie für Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und Mukoviszidose jedoch nicht in Neugeborenen-Screenings eingeschlossen [82-85]. Eine präsymptomatische Diagnose mithilfe molekularer Methoden ist daher meist nur bei Patienten mit einem an CLN2 erkrankten älteren Geschwisterkind möglich [7]. Laut den internationalen Leitlinien zur Diagnose und Management der CLN2-Erkrankung wird empfohlen, Kinder mit verzögerter oder sich verschlechternder Sprachentwicklung und epileptischen Anfällen auf die Krankheit zu testen [7].

Ausgangspunkt der Diagnostik von NCL-Erkrankungen und speziell von CLN2 sind die typischen klinischen Symptome Krampfanfälle, Sprach- und Entwicklungsverzögerungen sowie Bewegungsstörungen. Je nach NCL-Erkrankung treten die Symptome in der infantilen, spät infantilen, juvenilen oder adulten Phase auf [16]. Nicht alle Symptome treten zudem gemeinsam auf, häufig gibt es bei den einzelnen NCL-Erkrankungen eine typische Reihenfolge.

Das Auftreten der Symptome ist heterogen bei der CLN2-Erkrankung (Tabelle 3-5). Meist beginnt die CLN2-Erkrankung mit Krampfanfällen, das Spektrum epileptischer Symptome ist allerdings breit und kann alle Formen der Epilepsie umfassen [2, 4, 23, 35, 44, 48]. In einzelnen Studien wurden sprachliche Entwicklungsstörungen bzw. Regression als erste Symptome beobachtet (Tabelle 3-5) [35, 44]. Nickel et al. (2018) berichten, dass ca. 83 % einer Gruppe von 36 Patienten mit CLN2-Erkrankung des DEM CHILD Registers eine atypische sprachliche Entwicklungsverzögerung gegenüber gesunden Kindern aufweisen [4]. Es vergehen im Mittel 22,7 Monate zwischen dem Einsetzen der ersten Symptome und der Diagnose [4]. Sehstörungen folgen erst im weiteren Krankheitsverlauf [2, 20, 23, 57, 65].

Bei Verdacht auf eine NCL-Erkrankung 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 [2, 21, 57, 82, 86, 87]. CLN2 stellt die häufigste Form der spät-infantilen NCL-Erkrankungen dar, so dass die Wahrscheinlichkeit hoch ist, eine adäquate Diagnose zu stellen [88]. Der diagnostische Algorithmus der NCL-Erkrankungen ist in Abbildung 3-6 dargestellt. Eine fehlende oder stark reduzierte Enzymaktivität von TPP1 allein kann die Diagnose von CLN2 begründen [57]. Die Demonstration eines Enzymmangels von TPP1 bestätigt die Diagnose der CLN2-Erkrankung, wenn gleichzeitig die normale Aktivität von Kontrollenzymen gezeigt werden kann [57]. Das Palmitoyl-Protein Thioesterase 1 (PPT1) 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 [57, 89]. Als Ausgangsmaterial werden

im Allgemeinen Leukozyten gegenüber Fibroblasten präferiert, da die Probenerhebung weniger invasiv ist und die Analyse relativ schnell ohne die Notwendigkeit der Anlage von Zellkulturen möglich ist [57]. Einfache fluorometrische Assays in Trockenblut haben sich zudem als verlässliche Mittel zur Aktivitätsbestimmung von TPP1 erwiesen [82, 87]. Die Bestimmung der TPP1-Aktivität ist zudem mithilfe massenspektrometrischer Methoden möglich [83].

Molekulargenetische Maßnahmen können ebenfalls zur Diagnose herangezogen werden [57]. 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 [57]. Die Analyse wird im Allgemeinen durchgeführt anhand von Blutzellen, obwohl auch Fibroblasten, Speichel bzw. jegliche Proben, die einen Zellkern enthalten, als Ausgangsmaterial für die DNA-Analyse verwendet werden können [57]. In einer Studie von Gall et al. (2021) konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige molekulargenetische Untersuchung mittels Next Generation Sequencing von Patienten mit nicht-provozierten Krampfanfällen in einem Alter von  $\geq 24$  Monaten und mind. einem anderen Symptom (Sprachverzögerung, motorische Symptome oder abnormales EEG bzw. MRT) die Zeit zwischen dem ersten Auftreten der Symptome bis zur Diagnose deutlich reduzieren kann [90]. So betrug die Zeit zwischen dem ersten Krampfanfall bis zur Diagnose im Mittel 10 Monate im Vergleich zu den 22,7 Monaten, die von Nickel et al. (2018) für die historische Kontrolle beobachtet wurden [4, 90]. Auch das Alter der Patienten bei Diagnose konnte so von 48 – 66 Monaten (54 Monate laut Nickel et al., 2018) auf 38,7 Monate reduziert werden [4, 35, 44, 90]. Da die CLN2-Erkrankung eine rapide fortschreitende Erkrankung mit irreversibler Neurodegeneration ist, ist eine frühzeitige Diagnose essenziell. Dies kann beispielsweise durch die Aufnahme des CLN2-Gens in diagnostische Next Generation Sequencing Panels, wie beispielsweise das Beyond Paediatric Epilepsy Panel, erreicht werden [91].

Für die definitive Diagnose der CLN2-Erkrankung sollte beides erhoben werden, sowohl der Nachweis eines TPP1-Mangels als auch die Identifikation der zugrundeliegenden Mutationen auf jedem Allel des CLN2-Gens, da die Gentypisierung immer von generellem Interesse ist (Tabelle 3-6) [57].

Als unterstützende Untersuchungen, die jedoch allein nicht hinreichend für eine definitive Diagnose sind, können ein EEG, ein MRT und eine elektronenmikroskopische Analyse der intrazellulären Speicher von rektalen, Haut- oder Blutproben durchgeführt werden [57]. Dabei ist zu beachten, dass ein EEG und ein MRT keine diagnostischen Mittel darstellen und die elektronenmikroskopische Analyse nicht zur Diagnose einer spezifischen NCL-Erkrankung ausreicht [57].

Tabelle 3-6: Diagnose der CLN2-Erkrankung.

Quelle: Die Tabelle wurde in Anlehnung an Fietz (2016) erstellt [57].

TPP1-Enzymaktivitätstest		CLN2-Genotypisierung
Diagnostik ist ausreichend für die CLN2-Erkrankung, wenn <ul style="list-style-type: none"> <li>• TPP1-Mangel in Leukozyten vorliegt<sup>1)</sup> und</li> <li>• Eine normale Enzymaktivität in einem Kontrollenzym mit ähnlicher Stabilität gemessen werden kann (PPT1 oder <math>\beta</math>-Galaktosidase) und</li> <li>• Der Befund konsistent ist mit der klinischen Präsentation</li> </ul>	<b>oder</b>	Diagnostik ist ausreichend für die CLN2-Erkrankung, wenn <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine pathogene Mutation auf jedem Allel des <i>CLN2</i> Gens festgestellt wird.<sup>2)</sup> und</li> <li>• Das Ergebnis konsistent ist mit der klinischen Präsentation</li> </ul> Eine Einschränkung liegt vor, wenn eine neue Mutation, die nicht als pathogen bekannt ist, vorliegt.
1) auch ausreichend für die Diagnose, wenn der Test an Trockenblut oder Fibroblasten vorgenommen wird, wenn der Assay validiert ist.		2) Gensequenzierung anhand von Blutzellen, kann aber auch mit anderen Zellkernen durchgeführt werden.

Clinical presentation	Necessary diagnostic tests	Possibly affected genes
<b>Newborn</b> With epilepsy and microcephaly	Enzyme testing for cathepsin D (CtsD) (leucocytes fibroblasts)	CtsD deficient: CLN10
<b>Young child</b> (>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)
<b>School child</b> 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)
<b>Young adult</b> 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 3-6: Diagnostischer Algorithmus der NCL-Erkrankungen.

Quelle: Schulz und Kohlschütter (2013) [20].

## Lebensqualität

Die Beschreibung der Lebensqualität von Patienten mit CLN2-Erkrankung 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 Ärzte oder der Eltern der betroffenen Kinder stützen.

Zur Belastung der Familien von Kindern mit CLN2-Erkrankung 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 [92, 93]. Die Familien berichteten, dass die Diagnosestellung frustrierend lange – bis zu zwei Jahre – dauerte [93]. 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 [93]. Die Kinder besuchten Sonderschulen, mit einer eins-zu-eins-Betreuung [93]. Eltern berichteten, dass sie im Durchschnitt 73 Wochenstunden für die Betreuung aufwendeten und nicht mehr als fünf Stunden Schlaf pro Nacht hätten [92, 93]. Dabei nahm die Anzahl der Stunden der Betreuung im Verlauf der Krankheit zu (bis zu 99 Wochenstunden bei Patienten im Endstadium) und die Stunden Schlaf pro Nacht ab [92]. Gemessen an dem Utility Score des European Quality of Life 5-dimension, 5-level (EQ-5D-5L) Fragebogens war die Lebensqualität der erwachsenen Personen in Familien mit ein oder mehreren Patienten mit CLN2-Erkrankung in Deutschland auf der Skala von 0 (Tod) bis 1 (perfekte Gesundheit) um 0,08 Punkte ( $p < 0,05$ ) niedriger als der alters- und geschlechtsnormierte Durchschnitt [92]. Schmerzen / Beschwerden (68 %) und Ängste / Depressionen (71 %) wurden von den meisten berichtet [92]. Die Pflege eines an CLN2 erkrankten Kindes wirkte sich negativ auf das körperliche Wohlbefinden der Erwachsenen in Form von Stress, Schlafmangel und Rückenschmerzen aus [92]. Die familiäre Situation ist oftmals angespannt und die Erkrankung eines oder mehrerer Kinder hat einen negativen Einfluss auf das Sozialleben der Familienmitglieder [92]. Die finanzielle Belastung der Familien durch reduzierte Beschäftigung und Kosten für behindertengerechte Ausstattung der Wohnung und des Autos wurde als sehr hoch empfunden [92, 93].

Gissen et al. (2021) führten eine Fallstudie zur Bestimmung der Utility Werte von Patienten mit CLN2-Erkrankung durch, die eine präferenzbasierte Quantifizierung der Auswirkungen einer Krankheit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ermöglichen [94]. Eine Teilnahme an Studien zur Bestimmung der Utility Werte ist vor allem bei pädiatrischen Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen schwierig [94]. Eine Befragung der Eltern hat zudem den Nachteil, dass sich deren Aussagen auf die Erfahrungen mit ihrem eigenen Kind beschränken [94]. Aus diesem Grund wurden in der Studie von Gissen et al. (2021) acht klinische Experten mit Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit CLN2-Erkrankung gebeten, stellvertretend für die Patienten eine Bewertung der Utility anhand des EQ-5D-5L Fragebogens vorzunehmen [94]. Dabei konnten die Kategorien Mobilität, Selbstversorgung,

alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen / Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit auf einer Skala von 1 (keine Probleme / Ängste / Beschwerden) bis 5 (extreme Probleme / Ängste / Beschwerden) bewertet werden [94, 95]. Die letztendliche Kalkulation des Utility Werts liefert Indexwerte zwischen 1 (bestmöglicher Gesundheitszustand) und <0 (schlechtmöglichsten Gesundheitszustand) [94, 95]. Die Krankheitsstadien der Patienten wurden folgendermaßen gemäß der ML-Skala eingeteilt: 6 (3+3), 5 (2+3), 4 (2+2), 3 (1+2), 2 (1+1), 1 (1+0) und 0 Punkte, sowie zwei zusätzliche Gruppen mit 0 Punkten in Kombination mit Visusverlust oder mit Visusverlust und palliativer Behandlung [94]. Mit steigender Krankheitsprogression wurden dabei höhere Scores der Einzelkategorien (entsprechend größeren Beschwerden) und niedrigere Utility Indexwerte (entsprechend einem verschlechterten Gesundheitszustand) beobachtet, die auf eine verschlechterte gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweisen (Abbildung 3-7) [94]. Dabei konnten signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Cerliponase alfa Behandlung zugunsten von Cerliponase alfa festgestellt werden (Abbildung 3-7) [94]. Insbesondere in den Kategorien Angst / Niedergeschlagenheit und Schmerzen / Beschwerden wurden auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit Cerliponase alfa niedrigere (bessere) Einzelscores erreicht als ohne (Abbildung 3-7) [94].

Somit ist ein Fortschreiten der Erkrankung gemessen anhand der ML-Skala mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert. Betrachtet man den Krankheitsverlauf der natürlichen Kohorte (Abbildung 3-3), der durch einen rapiden Verlust von Punkten auf der vergleichbaren Hamburg-Skala (Tabelle 3-3) ausgezeichnet ist, verschlechtert sich die Lebensqualität vermutlich ebenfalls entsprechend schnell [4]. Da die Behandlung mit Cerliponase alfa den Krankheitsverlauf hinauszögert, ist davon auszugehen, dass auch die Lebensqualität länger auf einem höheren Niveau bleibt [96]. Zudem gilt es zu beachten, dass die Lebensqualität bei Patienten mit CLN2-Erkrankung, die mit Cerliponase alfa behandelt wurden, auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien gemessen am Utility Indexwert und insbesondere der Unterkategorie „Schmerzen“ höher ist als die der Kontrollkohorte (Abbildung 3-7) [94].

BioMarin hat das krankheitsbasierte Lebensqualitätsinstrument „CLN2 Disease-based QoL“ spezifisch für die Untersuchung der CLN2-Erkrankung entwickelt [97]. Gemessen anhand dieses Instrumentes zeigt sich unter Behandlung mit Cerliponase alfa eine langfristige Stabilisierung der Lebensqualität mit einem Gesamtscore von 74,2 Punkten zu Baseline und 74,7 Punkten bei Abschluss der Studie bzw. in Woche 239 [98]. Diese Ergebnisse sind insofern bemerkenswert, als dass sich die Lebensqualität der behandelten Patienten unter Therapie – trotz des invasiven Eingriffs und der regelmäßigen zweiwöchentlichen Infusionen – nicht verschlechtert. Die Ergebnisse korrelieren mit der klinischen Wirksamkeit von Cerliponase alfa. So verlieren die Patienten im selben Zeitraum im Durchschnitt nur 1,1 Punkte auf der ML-Skala im Vergleich zu 4,6 Punkten auf der HML-Skala in der historischen Kontrolle [98]. Die positiven klinischen Ergebnisse haben demnach einen positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.



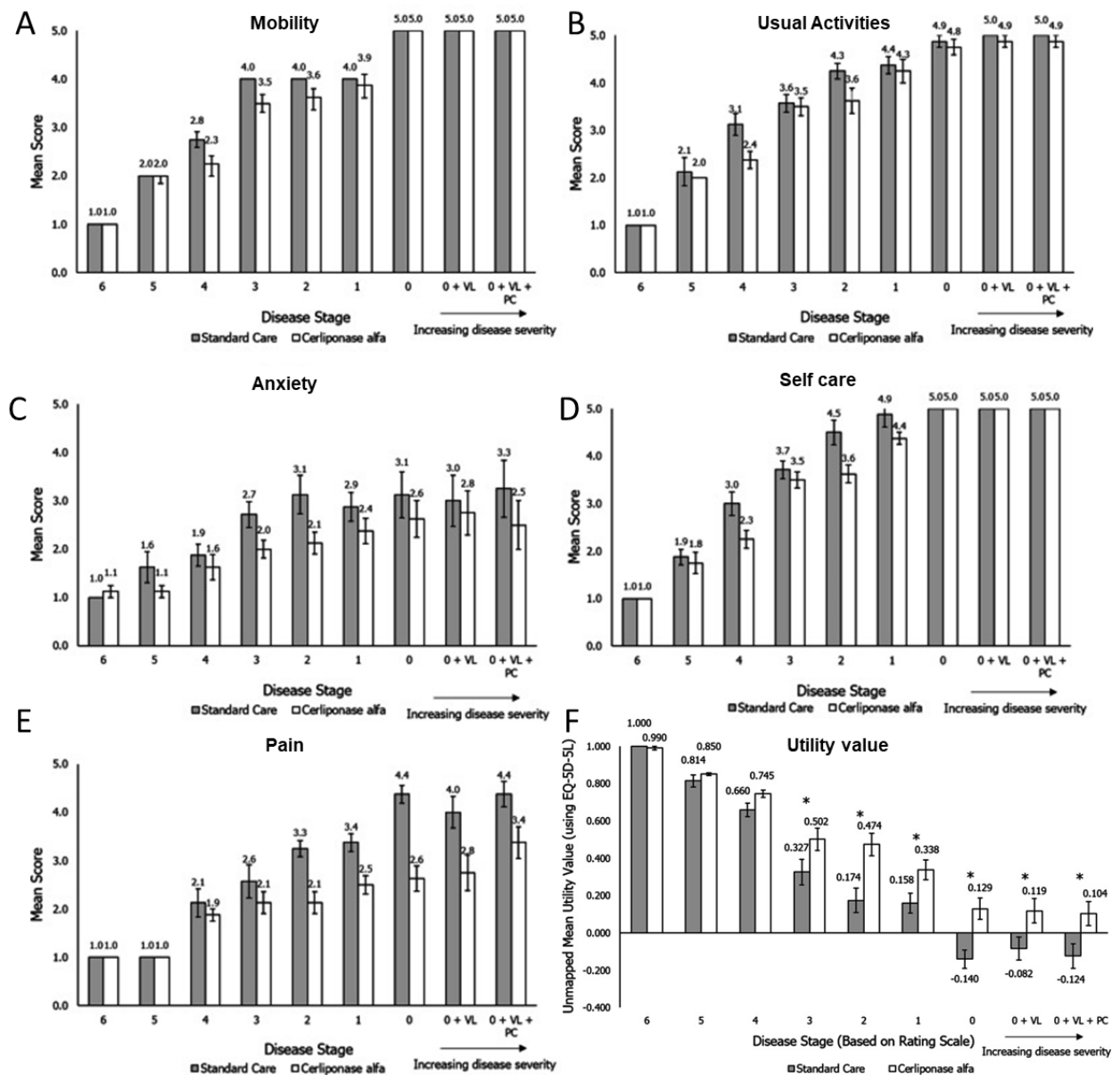


Abbildung 3-7: EQ-5D-5L Scores (A-E) und Utility Indexwerte (F) über verschiedene CLN2 Krankheitsstadien basierend auf der ML-Skala bei Patienten mit und ohne Cerliponase alfa Behandlung.

Gezeigt sind die Mittelwerte ± Standardfehler. A-E) Die Bewertung erfolgte auf einer Skala von 1 (keine Probleme / Ängste / Beschwerden) bis 5 (extreme Probleme / Ängste / Beschwerden). F) Ein Indexwert von 1 entspricht einer perfekten Gesundheit, ein Wert <0 ist der schlechtmöglichste Gesundheitszustand. (\*) p<0.05. VL: Visusverlust; PC: Palliative Behandlung. Quelle: Gissen et al. (2021) Fig.1 und Fig.2 [94].

## 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“ [5, 6]. Aufgrund der fehlenden therapeutischen Alternativen zur Behandlung der CLN2-Erkrankung wird die gesamte Population der Patienten mit CLN2-Erkrankung als Zielpopulation angesehen. Die internationale Leitlinie empfiehlt Cerliponase alfa zur Standardbehandlung aller klassischen Patienten mit CLN2-Erkrankung, die durch einen spät-infantilen Krankheitsbeginn charakterisiert sind [7]. Aufgrund der geringen Anzahl atypischer Patienten mit späterem Krankheitsverlauf wurden nur wenige dieser Patienten in die Studien eingeschlossen. Dennoch wird auch die Behandlung dieser atypischen Patienten mit Cerliponase alfa von der internationalen Leitlinie vorgeschlagen [7]. 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 [5, 6]. Die EMA schließt Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Krankheitsverlauf mit komplettem Verlust der psychomotorischen Fähigkeiten nicht von der Behandlung mit Cerliponase alfa aus, sondern macht die Behandlung von der klinischen Nutzen-Risikoabwägung im Einzelfall abhängig [6].

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 Patienten mit CLN2-Erkrankung beobachtet, die zu einem großen Anteil eine der für Deutschland typischen Mutationen zeigten [4, 23, 98, 99]. In der Studie von Kousi et al. (2012) wiesen 89 % der Patienten mindestens eine der für CLN2 typischen Mutationen auf [80]. Dies wird durch eine spanische und eine italienische Studie bestätigt [28, 44]. Ein gleiches Bild zeigt sich bei den Patienten des DEM CHILD Registers, in dem 79,7 % der Patienten mindestens eine der beiden typischen Mutationen haben [4].

Für die Bewertung der Wirksamkeit von Cerliponase alfa anhand der Studien 190-201/202 wurden Kinder im Durchschnittsalter von 4,6 Jahren unter anderem in einem paarweisen Vergleich mit einer historischen Population verglichen (Tabelle 3-7) [98]. Diese Vorgehensweise standardisiert beide Populationen nach den Baseline-Kriterien Alter, Genotyp, sowie dem funktionalen Score auf der CLN2 Rating Skala (Motor und Language), so dass potenzielle Unterschiede zwischen den Populationen entsprechend diesen Kriterien ausgeschlossen werden [98]. Zudem schloss die Studie 190-203 fünf (36 %) Patienten in einem Alter unter zwei Jahren mit ein, sodass für jüngere Patienten im Rahmen eines Interim Reports ebenfalls erste Sicherheitsdaten vorliegen. Die mit Cerliponase alfa behandelte DEM CHILD Kohorte (DEM CHILD RX) enthält ebenfalls atypische Patienten.

In den klinischen Studien 190-201/202 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 [98]. Geschlechts-

spezifische Unterschiede hinsichtlich Prävalenz oder Krankheitsverlauf konnten bislang nicht beobachtet werden.

Tabelle 3-7: Baseline Charakteristika der Populationen des paarweisen Vergleichs der Studien 190-201/202 und 190-901.

	<b>190-901 (n = 17)</b>	<b>190-201/202 (n = 17)</b>
<b>Alter bei Studieneinschluss 190-201 (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	4,6 (0,72)	4,6 (0,74)
Median	4,3	4,4
Minimum; Maximum	3,4; 6,3	3,3; 6,3
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	7 (41%)	11 (65%)
männlich	10 (59%)	6 (35%)
<b>HML/ML-Score zu Baseline</b>		
6	2 (12%)	2 (12%)
5	1 (6%)	1 (6%)
4	4 (24%)	4 (24%)
3	7 (41%)	7 (41%)
2	2 (12%)	2 (12%)
1	1 (6%)	1 (6%)
<b>Genotyp</b>		
c.622C>T x2	5 (29%)	4 (24%)
c.509-1G>C x2	0	2 (12%)
c.622C>T, c.509-1G>C	2 (12%)	1 (6%)
c.622C>T, andere	3 (18%)	4 (24%)
c.509-1G>C, andere	2 (12%)	1 (6%)
Andere x2	5 (29%)	5 (29%)
Quelle: Biomarin (2021) [98].		

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 [26, 32, 100]. Eine retrospektive Analyse von Patienten mit einem medianen Alter von 5,9 Jahren bei Einsetzen der Symptome und einer Diagnose im Alter von 10,8 Jahren ergab Hinweise darauf, dass Cerliponase alfa auch bei diesen atypischen Fällen therapeutisch wirksam ist [63]. Unabhängig von den zugrundeliegenden Mutationen und der phänotypischen Ausprägung im Einzelfall

besteht somit für alle Patienten mit CLN2-Erkrankung ein hoher medizinischer Behandlungsbedarf. Cerliponase alfa ist auch für die Behandlung dieser selten auftretenden Patienten zugelassen.

Die Zielpopulation umfasst daher alle Patienten mit nachgewiesener CLN2-Erkrankung. 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 [5].

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.*

Im Jahr 2017 wurden Managementstrategien für Patienten mit CLN2-Erkrankung publiziert [2]. Diese wurden anschließend in eine Leitlinie für die Diagnose, die klinische Bewertung, die Behandlung und das Management von Patienten mit CLN2-Erkrankung inkorporiert [7]. Die darin enthaltenen Empfehlungen werden im Folgenden dargestellt.

### **Krankheitsmodifizierende Therapiemöglichkeiten**

Die Langzeitbehandlung mit Cerliponase alfa ist die erste und einzige zugelassene, krankheitsmodifizierende Therapie für Patienten mit CLN2-Erkrankung [7, 101]. Sie wird in der Leitlinie als Standardtherapie genannt [7]. Die Behandlung mit Cerliponase alfa stellt eine Enzyersatztherapie dar, bei der das fehlende oder defekte TPP1-Enzym durch eine funktionsfähige, rekombinante humane Variante (rhTPP1) substituiert wird [5, 6]. Um die betroffenen Zielstrukturen im Gehirn zu erreichen, wird das rhTPP1-Enzym mithilfe eines implantierten Katheters ICV verabreicht [5, 6]. Dabei ist zu beachten, dass die ICV-Applikationsvorrichtung nur von Experten mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit CLN2-Erkrankung oder der pädiatrischen Neurochirurgie eingesetzt und gewartet werden sollte [7]. Das von der Leitlinie empfohlene Dosisregime beträgt 300 mg Cerliponase alfa (oder eine dem Alter angepasste Dosierung) alle zwei Wochen [7].

Eine Behandlung mit Cerliponase alfa sollte so früh wie möglich initiiert werden und führt in den klinischen Studien zu einer bedeutsamen Verbesserung der Mortalität und einer starken Verlangsamung der CLN2-Erkrankung gemessen anhand des ML-Scores (siehe Modul 4). Ergebnisse der praktischen Anwendung aus Frankreich zeigen, dass sich der Zustand von Patienten mit einem kombinierten ML-Gesamtscore der CLN2 Clinical Rating Scale über 3 Punkten eher stabilisiert bzw. verbessert als bei Patienten mit einem niedrigeren Score [102]. Die Analyse eines Geschwisterpaares hat zudem ergeben, dass die Behandlung von präsymptomatischen Patienten den ML-Gesamtscore stabilisieren und eine altersgemäße Entwicklung gemessen anhand des Gross Motor Function Measures ermöglichen kann [103]. Auch die kognitiven Fähigkeiten gemessen anhand der Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3. Edition, niederländische Version, verbesserten sich bei dem präsymptomatischen Patienten, während sie bei dem symptomatischen Geschwisterkind absanken [103]. Während der symptomatische Patient auch unter Behandlung mit Cerliponase alfa an epileptischen Anfällen litt, traten keine Anfälle bei dem präsymptomatischen Patienten auf [103]. Zudem wurden bei dem präsymptomatischen Patienten im Vergleich zu seinem Geschwisterkind keine Verhaltensauffälligkeiten oder Schlafstörungen festgestellt [103]. Mittels bildgebender Verfahren konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der präsymptomatische Patient im Vergleich zu seinem symptomatischen Geschwisterkind unter Behandlung mit Cerliponase alfa keine zerebrale und zerebellare Atrophie entwickelte [103]. In einem Alter von vier Jahren war der präsymptomatische Patient in der Lage, eine reguläre niederländische Grundschule zu besuchen [103]. Die Behandlungsdauer mit Cerliponase alfa betrug zu diesem Zeitpunkt zwei Jahre [103].

Zusammenfassend stellt eine Behandlung mit Cerliponase alfa somit eine Therapiemöglichkeit dar, die die schwersten Symptomaten der CLN2-Erkrankung stark hinauszögern und das Überleben stark verbessern kann. Da Cerliponase alfa momentan die einzige Therapiemöglichkeit der CLN2-Erkrankung darstellt, deckt diese Behandlung fast den kompletten medizinischen Bedarf innerhalb der Erkrankung ab. Der medizinische Bedarf von Cerliponase alfa in der Indikation ist somit sehr hoch.

Weitere theoretische Ansätze einer kausalen Therapie sind mit der Gentherapie und der Stammzelltherapie entwickelt worden, stehen aber zum heutigen Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung [2, 101]. Eine Phase I Studie zur Gentherapie aus dem Jahr 2008 wurde nicht weiterverfolgt [104]. Stammzellbehandlungen werden aufgrund mangelnder Beweislage laut der Leitlinie nicht empfohlen [7].

### **Ergänzende Therapien**

Die Behandlung mit Cerliponase alfa ist effektiv, vor allem wenn sie frühzeitig angewendet wird [102, 103]. Da ein Nachweis der CLN2-Erkrankung zurzeit in Deutschland nicht in den Neugeborenen-Screenings miteingeschlossen ist, ist eine präsymptomatische Diagnose meist nur bei Patienten mit einem an CLN2 erkrankten älteren Geschwisterkind möglich [7, 85]. Im Mittel vergehen zwei bis drei Jahre zwischen dem Einsetzen der Symptome und der Diagnose,

wodurch eine irreversible Neurodegeneration meist bereits stattgefunden hat [2, 7]. Daher sind unterstützende Maßnahmen oftmals notwendig.

Zur Behandlung von epileptischen Anfällen, Myoklonie, Dystonie und Spastiken können Antiepileptika, Antikonvulsiva und Muskelrelaxantien verwendet werden [2]. Oftmals sind die Anfälle behandlungsresistent und eine Kombination mehrerer Präparate kann in fortgeschrittenen Krankheitsstadien nach kritischer Evaluation erwogen werden [2, 20]. Allerdings sollten aufgrund von potenziellen Wechsel- und Nebenwirkungen nicht mehr Arzneimittel als notwendig und so wenige wie möglich eingesetzt werden [20].

Patienten im fortgeschrittenen Stadium können Schmerzen empfinden, die auf gastrointestinale Gründe zurückzuführen sind, oder von dem Bewegungsapparat, Harnverhalt, Hornhautabschürfungen und Hautverletzungen herrühren [2]. Die Quelle des Schmerzes sollte für eine effektive Behandlung identifiziert werden und eine Unterscheidung zwischen Schmerz und Angst, Einsamkeit, sowie Langeweile ist notwendig [2]. Zur Bewertung des Schmerzes von Kindern mit Kommunikationsschwierigkeiten können verschiedene Instrumente, wie beispielsweise die Batten's Observational Pain Scale, verwendet werden [7]. Eine Behandlung der Schmerzen kann entweder medikamentös mittels einfacher und starker Analgetika oder nicht-medikamentös mittels Komplementärtherapie, Positionshilfen, gewichteten Decken, Physiotherapie oder Wärme durchgeführt werden [2].

Weitere Symptome der Erkrankungen, die bei fortschreitender Neurodegeneration auftreten können, beinhalten Schlafstörungen, die entweder mithilfe diverser Schlafmittel medikamentös oder mithilfe von Verhaltens- und Umgebungsstrategien behandelt werden, sowie Verhaltensauffälligkeiten wie Angstzustände und Agitation, bei denen Psychologen und Psychiater konsultiert und neuroleptische Medikamente vermieden werden sollten [2].

Eine Anpassung der Diät kann notwendig sein, um Mangelerscheinungen, Gewichtsverlust und Konstipation der Patienten zu vermeiden [2]. Dabei sollte die Nahrungskonsistenz an eventuelle Schluckbeschwerden der Patienten angepasst werden und eine ketogene Diät kann die Behandlung von epileptischen Anfällen unterstützen [2]. Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankungen weisen ein höheres Risiko der Aspiration auf und eine anticholinerge Behandlung oder Injektion von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen kann zum Management der oralen Sekretion/des Speichels nötig sein [2]. Im Endstadium ist eine künstliche Ernährung mithilfe eines nasogastrischen oder gastrischen Schlauches meist unausweichlich [7]. Bei zusätzlichen Atemproblemen können Mukolytika, Hochfrequenz-Brustwand-Oszillation und mechanische Insufflator-Exsufflator-Geräte zum Einsatz kommen [1].

Da Cerliponase alfa durch die ICV-Applikation nicht am Sehnerv wirkt und somit der progrediente Sehverlust nicht verhindert werden kann, werden derzeit in einigen Zentren im Rahmen von *compassionate use*, und in einer vom Prüfarzt initiierten Studie (NCT03862274) Untersuchungen durchgeführt, bei denen Cerliponase alfa zusätzlich direkt ins Auge appliziert wird [105]. Diesbezügliche Ergebnisse sind allerdings erst in einigen Jahren zu erwarten.

Physio- und Ergotherapie sowie die Verwendung von Gehhilfen oder Orthesen können als unterstützende Maßnahmen zur Behandlung von Myoklonie, Dystonie und Spastizität erwogen werden [2]. Zusätzlich tragen sie zur Aufrechterhaltung der motorischen Funktionen und der Lungenfunktion, sowie zur Verhinderung von Komplikationen, wie beispielsweise Schmerzen und Gelenkproblemen, bei [2]. Hippo-, Hydro- und Musiktherapie können verwendet werden, um Angstzustände, Schmerzen und Langeweile der Patienten zu lindern und gleichzeitig eine Möglichkeit zur sozialen Interaktion zu schaffen [2].

Eine Integration der Patienten in die Gemeinschaft ist essenziell, um ein Sozialleben der Patienten zu gewährleisten [2]. Die Schule sollte so lange wie möglich besucht werden, um eine Interaktion mit anderen Kindern zu ermöglichen [2]. Das Bildungsmodell sollte darauf beruhen, die Fähigkeiten des Kindes aufrecht zu erhalten [2]. Da es auch bei Behandlung mit Cerliponase innerhalb des Krankheitsverlaufs zu einem, wenn auch deutlich verzögerten, Verlust der Sprachfähigkeiten kommen kann, sollten alternative Kommunikationsmethoden, wie beispielsweise Symbole, Gestiken und Gegenstände, früh initiiert werden, damit eine Kommunikation mit den Kindern auch nach Einsetzen der Sprachstörungen möglich ist [2]. Eine logopädische Betreuung zur Aufrechterhaltung der Sprache, der Kommunikationsfähigkeit und der Fähigkeit zu schlucken sollte ebenfalls frühzeitig begonnen werden [2].

Vor dem Hintergrund der rapiden Krankheitsprogression einer unbehandelten CLN2-Erkrankung und den Tatsachen, dass außer Cerliponase alfa keine alternativen, kausalen Therapien verfügbar sind, und alle weiteren Maßnahmen lediglich eine unterstützende Funktion einnehmen, 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 Studien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Es gibt nur wenige Daten zur Prävalenz und Inzidenz der NCL-Erkrankungen allgemein und speziell der CLN2-Erkrankung. Die Datenlage und Herleitung der Prävalenz wurde bereits innerhalb des Dossiers zur ersten Nutzenbewertung von Cerliponase alfa ausführlich beschrieben [106]. Im Folgenden wird die im ersten Dossier zur Herleitung der Prävalenz

verwendete Methodik nochmals zusammengefasst und anschließend anhand der derzeitigen Entwicklungen auf den neusten Stand gebracht.

Die initialen Berechnungen zur Prävalenz von 2017 stützen sich auf eine Kombination aus Inzidenz und Lebenserwartung, sowie auf Daten des DEM CHILD Registers. Die Studie von Claussen et al. (1992) stellt die einzige epidemiologische Untersuchung zur Inzidenz der CLN2-Erkrankung in Deutschland dar [107]. Innerhalb der Studie wird die LINCL explizit als Jansky-Bielschowsky Typ ausgewiesen, der der CLN2-Erkrankung entspricht [107]. Die Inzidenz der LINCL (und somit auch der CLN2-Erkrankung) wird mit 0,46 pro 100.000 Lebendgeburten angegeben [107]. Bezüglich des Gesamtüberlebens liegt eine Analyse von 20 Patienten mit CLN2-Erkrankung des DEM CHILD Registers mit bekanntem Todesdatum von Nickel et al. (2018) vor [4]. Dabei lag die mediane Lebenserwartung bei 10 (Standardfehler [SE] 3,2) Jahren [4]. Die Inzidenz von Claussen et al. (1992) wird in Kombination mit der Lebenserwartung von Nickel et al. (2018) verwendet, um die Prävalenz der CLN2-Erkrankung in Deutschland für das Jahr 2017 zu schätzen. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von 33 Patienten, wobei der SE eine Unsicherheitsspanne zwischen 22 und 43 (entsprechend -11 bis +10) Patienten beschreibt.

Eine Analyse der Patienten des DEM CHILD Registers aus dem Jahr 2014 ergab, dass die Anzahl der lebenden Patienten mit CLN2-Erkrankung in Deutschland zu diesem Zeitpunkt insgesamt 30 betrug [27]. Dies entspricht einer Prävalenz von 0,0037 pro 10.000 bei 81.197.537 Einwohnern (Stand 2014) [108]. Umgerechnet auf eine Einwohnerzahl von 82.792.351 für das Jahr 2017 ergab sich eine Anzahl von 31 Patienten mit CLN2-Erkrankung [108]. Dies stimmt mit der Prävalenz, die anhand der Inzidenz und Lebenserwartung errechnet wurde, weitestgehend überein. Die Diskrepanz von zwei Patienten kann dadurch erklärt werden, dass jüngere, asymptomatische Patienten ohne ältere, bereits diagnostizierte Geschwisterkinder nicht diagnostiziert werden können. Da diese jungen Patienten aus diesem Grund ebenfalls keine Behandlungsmöglichkeit haben, wird für die Prävalenz im Jahr 2017 mit der empirischen Zahl der 31 DEM CHILD Patienten gerechnet. Die Unsicherheitsspanne wird ebenfalls um zwei Patienten gesenkt und auf 20 – 41 (entsprechend -11 bis +10) Patienten gerechnet. Diese Anzahl an Patienten in dieser Größenordnung wurde vom G-BA zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2017 für plausibel erklärt [47].

Für die Berechnungen der Prävalenz der Folgejahre nach 2017 wird die Inzidenz von Claussen et al. (1992) sowie neuere DEM CHILD Daten verwendet. Claussen et al. (1992) geht von einer Inzidenz von 0,46 neuen Fällen pro 100.000 Lebendgeburten aus [107]. Mit einer mittleren Anzahl von 780.915 Lebendgeburten pro Jahr zwischen 2017 und 2020 entspricht dies einem jährlichen Zuwachs von 3 – 4 neuen Patienten [109]. Die tatsächliche Anzahl neuer Fälle liegt in Deutschland zwischen 2017 und 2022 vermutlich aufgrund der folgenden Gründe höher. Seit der Verfügbarkeit von Cerliponase alfa steigt der Bekanntheitsgrad der CLN2-Erkrankung. Zudem ist die Diagnostik durch molekularbiologische Tests zur Bestimmung der TPP1-Enzymaktivität oder der CLN2-Genmutation anhand von Blut oder Fibroblasten deutlich schneller und einfacher als die damalige elektronenmikroskopische Analyse sehr invasiv gewonnener Biopsien [7]. Symptomatische Patienten werden somit schneller zum richtigen



Spezialisten verwiesen und können einfacher, schneller und früher diagnostiziert werden. Auch Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium, sowie Patienten mit atypischen Krankheitsverläufen werden vermehrt entdeckt und die Dunkelziffer nimmt stetig ab. Eine vermehrte Migration nach Deutschland aus Ländern, mit höheren Inzidenzraten autosomal rezessiv vererbbarer Erkrankungen, sowie ein gezielter Zuzug von Familien mit betroffenen Kindern in die Nähe eines der deutschen Behandlungszentren können ebenfalls zur Erhöhung der Gesamtprävalenz beitragen. Daher wird die jährliche Zuwachsrates neuer Patienten in Deutschland nach oben korrigiert.

Dies wird durch aktualisierte Daten des DEM CHILD Registers gestützt. Seit einschließlich 2017 bis zum Datenschnitt im Jahr 2020 wurden 24 neue Patienten innerhalb des DEM CHILD Registers verzeichnet und mit Cerliponase alfa behandelt [110]. Dies entspricht einem jährlichen Zuwachs von sechs Patienten für den Zeitraum von 2017 bis 2020. Für die Folgejahre wird damit gerechnet, dass die Nachhold Diagnosen langsam abebben und sich wieder der von Claussen et al. berichteten Inzidenz angleichen. Daher wird von 2021 bis 2022 mit einem Zuwachs von fünf Patienten pro Jahr und ab 2023 mit einem Zuwachs von vier Patienten pro Jahr gerechnet.

Aufgrund der krankheitsmodifizierenden Wirkung von Cerliponase alfa kommt es zu einer deutlichen Erhöhung der Lebenserwartung der Patienten. Dadurch bedingt wird erwartet, dass die Anzahl an Patienten seit 2017 gestiegen ist. Da die mittlere Überlebensdauer von mit Cerliponase alfa behandelten Patienten in klinischen Studien noch nicht erreicht ist, wird in der Schätzung angenommen, dass zwischen 2017 und 2022 kein behandelter Patient mehr verstorben ist. Es wird zudem davon ausgegangen, dass alle neu identifizierten Fälle eine Behandlung mit Cerliponase alfa erhalten und ebenfalls nicht versterben.

Im Jahr 2017 wurden innerhalb der Studien 190-202 und 190-203 12 bzw. 10 deutsche Patienten behandelt [98, 111]. Somit ergibt sich eine Gesamtanzahl von 22 Patienten aus den Studien. Es wird angenommen, dass diese Patienten die Studien abgeschlossen haben und auf einer kommerziellen Behandlung verbleiben. Addiert man zu diesen 22 Patienten der Studien die sechs Patienten des jährlichen Zuwachses, erhält man eine Anzahl von 28 Patienten im Jahr 2017. Somit ist davon auszugehen, dass 28 der 31 Patienten mit CLN2-Erkrankung im Jahr 2017 mit Cerliponase alfa behandelt wurden und nicht verstorben sind. Bei den drei restlichen Patienten wird angenommen, dass diese für eine Behandlung bereits zu weit fortgeschritten oder schon verstorben waren. Aus diesem Grund werden die drei restlichen Patienten in den folgenden Berechnungen nicht berücksichtigt.

Zusätzlich zu den 28 Patienten wird für die Jahre 2018, 2019 und 2020 jährlich mit einem Zuwachs von sechs Patienten gerechnet, so dass im Jahr 2020 eine Gesamtanzahl von 46 Patienten mit CLN2-Erkrankung eine Behandlung mit Cerliponase alfa erhält. Zu diesen wird für die Jahre 2021 und 2022 ein Zuwachs von fünf Patienten pro Jahr addiert. Die zuvor genannte Unsicherheitsspanne von -11 bis +10 Patienten wird beibehalten. Somit beläuft sich

die Anzahl im Jahr 2022 auf 56 (Spanne 45 – 66) Patienten mit CLN2-Erkrankung (Tabelle 3-8).

Zudem wurden Analysen anhand der Abverkaufszahlen von Biomarin durchgeführt. Teilt man die Abverkaufszahlen durch den Jahresbedarf eines Patienten, lässt sich vermuten, dass momentan ca. 50 Patienten mit Cerliponase alfa behandelt werden. Dabei kann es zu einer leichten Unterschätzung der Patientenzahlen kommen, falls Patienten erst im Laufe des letzten Jahres mit der Therapie gestartet haben und somit keinen vollen Jahresbedarf an Packungen benötigt haben. Aus den Verkaufszahlen kann ebenfalls nicht abgeleitet werden, wie viele Packungen für GKV-Patienten verwendet werden.

Die Berechnungen anhand der Abverkaufszahlen bewegen sich in einem ähnlichen Bereich wie die Schätzungen anhand der Literaturangaben und der in den Studien enthaltenen Patienten. Da die Abverkaufszahlen mit größeren Unsicherheiten verbunden sind, werden für alle weiteren Berechnungen die Patientenzahlen aus Tabelle 3-8 verwendet.

Tabelle 3-8: Hochrechnung der CLN2-Prävalenz in Deutschland.

Jahr	jährliche Zuwachsrate (neue Patienten)	geschätzte Anzahl an Patienten (Spanne) <sup>1</sup>
2017	Ausgangswert	28 <sup>2</sup> (17 – 38)
2018	6	34 (23 – 44)
2019	6	40 (29 – 50)
2020	6	46 (35 – 56)
2021	5	51 (40 – 61)
2022	5	56 (45 – 66)

<sup>1</sup> Es wird mit einer gleichbleibenden Unsicherheitsspanne von -11 bis +10 gerechnet.  
<sup>2</sup> Es wird davon ausgegangen, dass 28 der 31 Patienten im Jahr 2017 eine Behandlung mit Cerliponase alfa erhielten und überleben. Ab 2018 wird davon ausgegangen, dass alle Patienten eine Behandlung erhalten und überleben.

*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 die Angabe von Quellen.*

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben wird ab 2023 mit einem jährlichen Zuwachs von vier Patienten gerechnet. Dies entspricht der von Claussen et al. (1992) berichteten Inzidenz [107].

Es wird angenommen, dass alle neu identifizierten Patienten mit Cerliponase alfa behandelt werden. Somit kommt es zu einer Erhöhung der Prävalenz (Tabelle 3-9). Da die mittlere Überlebensdauer von mit Cerliponase alfa behandelten Patienten in klinischen Studien jedoch

noch nicht erreicht ist, ist eine Schätzung der Anzahl an Patienten zum derzeitigen Zeitpunkt nur näherungsweise möglich [98]. Da die Berechnungen von der Annahme ausgehen, dass keiner der behandelten Patienten verstirbt, kann eine Überschätzung der tatsächlichen Anzahl an Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 3-9: Entwicklung der Prävalenz der CLN2 in den nächsten 5 Jahren.

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Anzahl Patienten (Spanne)	56 (45 – 66)	60 (49 – 70)	64 (53 – 74)	68 (57 – 78)	72 (61 – 82)	76 (65 – 86)

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-10: 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	56 (45 – 66)	49 (88,2 %) Spanne: 40 – 58

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Laut den Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren zum Stichtag 1. Juli 2021 73.318.711 Menschen in Deutschland gesetzlich versichert [112]. Dies entspricht bei einer Bevölkerung von 83.129.285 (Stand 30. Juni 2021) einem Anteil von 88,2 % [113]. Da es keine Hinweise gibt, dass die Verteilung der CLN2-Erkrankung zwischen gesetzlich und privat Krankenversicherten ungleich ist, wird der proportionale Anteil der GKV verwendet, um die GKV-Patienten in der Zielpopulation zu quantifizieren.

Die geschätzte Prävalenz der CLN2-Erkrankung in Deutschland im Jahr 2022 beträgt 56 Patienten (Spanne: 45 – 66) (Tabelle 3-8). Somit entsprechen 88,2 % der geschätzten Prävalenz einer Anzahl von 49 (Spanne 40 – 58) Patienten (Tabelle 3-10).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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	Patienten mit CLN2-Erkrankung*	erheblich	49 (40 – 58)
* Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2 oder NCL2), auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Zulassung von Cerliponase alfa umfasst alle Patienten mit CLN2-Erkrankung (TPP1-Mangel) [6]. Die EMA empfiehlt explizit die Behandlung von Kindern mit CLN2-Erkrankung jeden Alters [6]. Obwohl betroffene Kinder so früh wie 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. 2,9 Jahren auftreten, und dass die Diagnose durchschnittlich ca. 22,7 (SD 9,8) Monate später gestellt wird [4]. Insofern könnte ein Neugeborenen-Screening Programm für die CLN2-Erkrankung mit einem hohen Nutzen für die betroffenen Kinder verbunden sein, um diese frühzeitig behandeln zu können [14, 57, 114, 115]. Erste Ergebnisse der Behandlung von noch

asymptomatischen Geschwisterkindern zeigen, dass durch die Behandlung mit Cerliponase alfa die Symptomatik der CLN2-Erkrankung stark hinausgezögert und eine altersgemäße Entwicklung ermöglicht werden kann [103]. 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 [5].

Cerliponase alfa stellt momentan die einzige krankheitsmodifizierende Therapiemöglichkeit dar und wird daher von den Leitlinien als Standardtherapie empfohlen [7]. Ohne Behandlung mit Cerliponase alfa ist die Diagnose unausweichlich fatal und die Therapie beschränkt sich auf eine palliative Versorgung der Patienten zur Linderung der schwerwiegenden Begleitsymptome [2, 7]. Daraus ergibt sich ein hoher therapeutischer Bedarf für Cerliponase alfa.

Es gibt derzeit aus den laufenden und abgeschlossenen Studien keine Hinweise darauf, dass einzelne Patienten oder Patientengruppen nicht von der Therapie mit Cerliponase alfa profitieren. Auch die Zulassung umfasst alle Patienten mit CLN2-Erkrankung (TPP1-Mangel). Somit wird davon ausgegangen, dass für alle Patienten in der Zielpopulation (49 GKV-Patienten mit einer Unsicherheitspanne von 40 – 58) ein Zusatznutzen besteht.

Bei Erkrankungen mit sicher oder nahezu sicher vorhersagbarem Verlauf ohne anderweitige Behandlungsmethoden kann eine gut dokumentierte Serie von Patientinnen und Patienten mit einer durch die medizinische Intervention herbeigeführten Umkehr des deterministischen Verlaufs zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden [116]. Der schicksalhafte Verlauf der CLN2-Erkrankung ist in der Literatur gut dokumentiert (Tabelle 3-5, Abbildung 3-3) und somit ist diese Voraussetzung erfüllt. Zur Ableitung des Zusatznutzens muss sich der beobachtete Effekt der Intervention in einer Größenordnung befinden, bei der ausgeschlossen werden kann, dass dieser allein auf Störgrößen zurückzuführen ist [116]. Dies wird in den Allgemeinen Methoden 6.1 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als „dramatischer Effekt“ bezeichnet [116]. Als Orientierung für die Größenordnung eines dramatischen Effektes wird im Methodenpapier des IQWiG ein relatives Risiko genannt, das bei einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,01$  den Wert 10 übersteigt [116].

Bei den in diesem Dossier dargestellten Studien handelt es sich um einarmige Studien, die mit der natürlichen Kontrollkohorte des DEM CHILD Registers verglichen werden. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studien- und Kontrollpopulationen zu gewährleisten, wurden Analysen unter Verwendung von Paarbildungen durchgeführt. In den Studien 190-201/202 und 190-203 zeigt sich im Vergleich zur natürlichen Kontrollkohorte eine signifikante Stabilisierung der Symptomatik mit teilweise dramatischem Effekt (Hazard Ratio  $\leq 0,1$ ;  $p \leq 0,01$ ) in Bezug auf den primären Endpunkt, der die Dimensionen motorische und sprachliche Fähigkeiten umfasst [98, 111]. Langzeitdaten zeigen zudem eine deutliche Verlangsamung des Verlustes der Sehkraft und eine Reduktion der Frequenz, mit der Krampfanfälle auftreten [98]. Die Stabilisierung und Verlangsamung der Symptomatik haben ebenfalls eine dramatische Verbesserung der Mortalität zur Folge (Hazard Ratio 0,00;  $p \leq 0,001$ ) [98]. So sind in den Studien zu Cerliponase alfa keine der Patienten unter

Behandlung mit Cerliponase alfa verstorben, während das mediane Todesalter der historischen Kontrollkohorte bei 10,4 Jahren (95 % KI: 9,5 – 12,5) lag [98, 111]. Diese beachtlichen Ergebnisse der Endpunkte Morbidität und Mortalität werden zudem durch Registerdaten von Patienten, die innerhalb Deutschlands auf kommerzieller Basis mit Cerliponase alfa behandelt wurden, bestätigt.

Insgesamt sind die beobachteten dramatischen Effekte bei der Verzögerung der Krankheitsprogression und der Mortalität mit einem erheblichen Zusatznutzen für die Patienten verbunden, da mit der Therapie schwerwiegende Symptome gelindert und die Lebenserwartung enorm erhöht 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*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. Zur Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufes wurden weiterhin die Ergebnisse der Studie 190-901 herangezogen [55].

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 [107]. Die Daten zur Lebenserwartung der Patienten mit CLN2-Erkrankung basieren auf Patientendaten des DEM CHILD Registers [4, 55]. Die Prävalenzdaten des DEM CHILD Registers wurden uns von den Projektträgern zur Verfügung gestellt [27, 110].

### 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. Mink, J. W., Augustine, E. F., Adams, H. R., Marshall, F. J., Kwon, J. M. Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *J Child Neurol* 2013; 28(9): 1101-5.
2. 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.
3. 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.
4. Nickel, M., Simonati, A., Jacoby, D., Lezius, S., Kilian, D. et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2(8): 582-590.
5. European Medicines Agency, Brineura - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information_de.pdf), [Aufgerufen am: 03.12.2021]. 2017, letztes Update 08.04.2021
6. European Medicines Agency, EPAR - European Public Assessment Report. Brineura. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-)

[Public assessment report/human/004065/WC500229800.pdf](https://publicassessmentservice.hma.europa.eu/assessment/human/004065/WC500229800.pdf), [Aufgerufen am: 03.12.2021].  
2017

7. Mole, S. E., Schulz, A., Badoe, E., Berkovic, S. F., de Los Reyes, E. C. et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 185.

8. Wang, R. Y., Bodamer, O. A., Watson, M. S., Wilcox, W. R., Diseases, A. W. G. o. D. C. o. L. S. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med* 2011; 13(5): 457-84.

9. Ferreira, C. R., Gahl, W. A. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis* 2017; 2(1-2): 1-71.

10. Parenti, G., Medina, D. L., Ballabio, A. The rapidly evolving view of lysosomal storage diseases. *EMBO Mol Med* 2021; 13(2): e12836.

11. Sevin, C., Deiva, K. Clinical Trials for Gene Therapy in Lysosomal Diseases With CNS Involvement. *Front Mol Biosci* 2021; 8: 624988.

12. Rajkumar, V., Dumpa, V. Lysosomal Storage Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL). 2021.

13. WORLD Symposia, Official List of Lysosomal Diseases. URL: <https://worldsymposia.org/official-list-of-lysosomal-diseases/>, [Aufgerufen am: 13.12.2021].  
2021

14. 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.

15. 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.

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



17. Haltia, M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62(1): 1-13.
18. Haltia, M., Goebel, H. H. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: a historical introduction. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(11): 1795-800.
19. Kohlschütter, A., Goebel, H. H., Schulz, A., Lukacs, Z. Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102(5): A284-A288.
20. Schulz, A., Kohlschütter, A. NCL Disorders: Frequent Causes of Childhood Dementia. *Iran J Child Neurol* 2013; 7(1): 1-8.
21. Schulz, A., Kohlschütter, A., Mink, J., Simonati, A., Williams, R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(11): 1801-6.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Kohlschütter, A., Schulz, A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev* 2016; 13 Suppl 1: 682-8.
26. Lourenco, C. M., Pessoa, A., Mendes, C. C., Rivera-Nieto, C., Vergara, D. et al. Revealing the clinical phenotype of atypical neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: Insights from the largest cohort in the world. *J Paediatr Child Health* 2021; 57(4): 519-525.
27. BioMarin Pharmaceutical Inc., Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cerliponase alfa - Modul 3 A Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidylpeptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1977/2017-06-26\\_Modul3A\\_Cerliponase%20alfa.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1977/2017-06-26_Modul3A_Cerliponase%20alfa.pdf), [Aufgerufen am: 21.06.2022]. 2017

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. University College London (UCL), CLN2 Disease - Mutant and Patient Database. *cln02\_mutation\_table\_nov2020\_1*. URL: <https://www.ucl.ac.uk/ncl-disease/mutation-and-patient-database/mutation-and-patient-datasheets-human-ncl-genes/cln2-tppl>, [Aufgerufen am: 29.11.2021]. 2020
32. Gardner, E., Bailey, M., Schulz, A., Aristorena, M., Miller, N. et al. Mutation update: Review of TPP1 gene variants associated with neuronal ceroid lipofuscinosis CLN2 disease. *Hum Mutat* 2019; 40(11): 1924-1938.
33. 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.
34. University College London (UCL), CLN2 Disease - Mutant and Patient Database. *cln02\_patient\_table\_nov2020\_1*. URL: [https://www.ucl.ac.uk/ncl-disease/mutation-and-patient-datasheets-human-ncl-genes/cln2-tppl](https://www.ucl.ac.uk/ncl-disease/mutation-and-patient-database/mutation-and-patient-datasheets-human-ncl-genes/cln2-tppl), [Aufgerufen am: 29.11.2021]. 2020
35. 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.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. Wisniewski, K. E., Kida, E., Walus, M., Wujek, P., Kaczmarek, 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.
40. 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.
41. Wisniewski, K. E., Zhong, N., Philippart, M. Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology* 2001; 57(4): 576-81.
42. Kida, E., Golabek, A. A., Walus, M., Wujek, P., Kaczmarek, 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.
43. Jalanko, A., Bräulke, T. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793(4): 697-709.
44. 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.
45. Golabek, A. A., Walus, M., Wisniewski, K. E., Kida, E. Glycosaminoglycans modulate activation, activity, and stability of tripeptidyl-peptidase I in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2005; 280(9): 7550-61.
46. Wyrwich, K. W., Schulz, A., Nickel, M., Slasor, P., Ajayi, T. et al. An Adapted Clinical Measurement Tool for the Key Symptoms of CLN2 Disease. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2018; 6: 1-7.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cerliponase alfa. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4721/2017-12-21\\_AM-RL-XII\\_Cerliponase-alfa\\_D-298\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4721/2017-12-21_AM-RL-XII_Cerliponase-alfa_D-298_TrG.pdf), [Aufgerufen am: 15.12.2021]. 2017
48. 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.
49. Goebel, H. H., Wisniewski, K. E. Current state of clinical and morphological features in human NCL. *Brain Pathol* 2004; 14(1): 61-9.
50. 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.
51. 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.
52. Wisniewski, K. E., Kida, E., Connell, F., Zhong, N. Neuronal ceroid lipofuscinoses: research update. *Neurol Sci* 2000; 21(3 Suppl): S49-56.
53. Ardicli, D., Haliloglu, G., Gocmen, R., Gunbey, C., Topcu, M. Unraveling neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: A tertiary center experience for determinants of diagnostic delay. *Eur J Paediatr Neurol* 2021; 33: 94-98.
54. Dozieres-Puyravel, B., Nasser, H., Elmaleh-Berges, M., Lopez Hernandez, E., Gelot, A. et al. Paediatric-onset neuronal ceroid lipofuscinosis: first symptoms and presentation at diagnosis. *Dev Med Child Neurol* 2020; 62(4): 528-530.
55. 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. Natural History Report No. 190-901. 2015.
56. BioMarin Pharmaceutical Inc., Jacoby, D., Fong, M., Slasor, P. Updated Analysis of the Natural History of CLN2 Disease: Estimated Rate of Decline from the DEM-CHILD Multi-Center Clinical NCL Database. 190-901 Supplemental Report 2016.

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Kravljjanac, 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).
61. 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.
62. Warriar, V., Vieira, M., Mole, S. E. Genetic basis and phenotypic correlations of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(11): 1827-30.
63. Wibbeler, E., Wang, R., Reyes, E. L., Specchio, N., Gissen, P. et al. Cerliponase Alfa for the Treatment of Atypical Phenotypes of CLN2 Disease: A Retrospective Case Series. *J Child Neurol* 2021; 36(6): 468-474.
64. Specchio, N., Bellusci, M., Pietrafusa, N., Trivisano, M., de Palma, L. et al. Photosensitivity is an early marker of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. *Epilepsia* 2017; 58(8): 1380-1388.
65. Steinfeld, R. Diagnostik und Therapie der neuronalen Zeroidlipofuszinosen aus Sicht des Neuropädiaters. *Ophthalmologie* 2010; 107: 616-620.
66. Thompson, D. A., Handley, S. E., Henderson, R. H., Marmoy, O. R., Gissen, P. An ERG and OCT study of neuronal ceroid lipofuscinosis CLN2 Battens retinopathy. *Eye (Lond)* 2021; 35(9): 2438-2448.
67. Kovacs, K. D., Patel, S., Orlin, A., Kim, K., Van Everen, S. et al. Symmetric Age Association of Retinal Degeneration in Patients with CLN2-Associated Batten Disease. *Ophthalmol Retina* 2020; 4(7): 728-736.

68. Atiskova, Y., Kohlschütter, A., Spitzer, M. S., Dulz, S. Ophthalmologische Manifestationen bei neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL): NCL als Erkrankungen von Retina und Gehirn – Rolle der Augenärzte. *Ophthalmologie* 2021; 118(2): 113-118.
69. Lehwald, L. M., Pappa, R., Steward, S., de Los Reyes, E. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis and Associated Sleep Abnormalities. *Pediatr Neurol* 2016; 59: 30-5.
70. Johnson, A. M., Mandelstam, S., Andrews, I., Boysen, K., Yapfite-Lee, J. et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: an Australian case series. *J Paediatr Child Health* 2020; 56(8): 1210-1218.
71. Beltran, L., Valenzuela, G. R., Loos, M., Vargas, R., Lizama, R. et al. Late-onset childhood neuronal ceroid lipofuscinosis: Early clinical and electroencephalographic markers. *Epilepsy Res* 2018; 144: 49-52.
72. Aydin, K., Havali, C., Kartal, A., Serdaroglu, A., Haspolat, S. MRI in CLN2 disease patients: Subtle features that support an early diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 28: 228-236.
73. Gowda, V. K., Vegda, H., Sugumar, K., Narayanappa, G., Srinivasan, V. M. et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Clinical and Laboratory Profile in Children from Tertiary Care Centre in South India. *J Pediatr Genet* 2021; 10(4): 266-273.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.

78. 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* 2013; 17S(O70 - 1720): S22.

79. 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.

80. 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.

81. 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.

82. Lukacs, Z., Nickel, M., Murko, S., Nieves Cobos, P., Schulz, A. et al. Validity of a rapid and simple fluorometric tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) assay using dried blood specimens to diagnose CLN2 disease. *Clin Chim Acta* 2019; 492: 69-71.

83. Liu, Y., Yi, F., Kumar, A. B., Kumar Chennamaneni, N., Hong, X. et al. Multiplex Tandem Mass Spectrometry Enzymatic Activity Assay for Newborn Screening of the Mucopolysaccharidoses and Type 2 Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Clin Chem* 2017; 63(6): 1118-1126.

84. Kohlschütter, A. Ethical Issues in Care and Treatment of Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (NCL)-A Personal View. *Front Neurol* 2021; 12: 692527.

85. Nennstiel, U., Genzel-Boroviczény, O., Odenwald, B., Ensenaer, R., Rossi, R. et al., Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und Mukoviszidose. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS), der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED), der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHW), des Deutschen Hebammenverbands (DHV), der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) und des Berufsverbands der Kinder- und

Jugendärzte (BVKJ). URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-0121\\_S2k\\_Neugeborenencreening\\_2022-02\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0121_S2k_Neugeborenencreening_2022-02_01.pdf), [Aufgerufen am: 20.05.2022]. 2022

86. 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.

87. Gavin, M., Khatoon, S., Marchi, E. J., Mevs, C. A., Bolton, D. C. et al. Diagnosis of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis using dried blood spot-based assay for TPPI enzyme activity: TPPI diagnostic assay from DBS. Clin Chim Acta 2020; 507: 62-68.

88. Kohlschütter, A., Schulz, A., Bartsch, U., Storch, S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. CNS Drugs 2019; 33(4): 315-325.

89. Lukacs, Z., Santavuori, P., Keil, A., Steinfeld, R., Kohlschütter, 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.

90. Gall, K., Izzo, E., Seppala, E. H., Alakurtti, K., Koskinen, L. et al. Next-generation sequencing in childhood-onset epilepsies: Diagnostic yield and impact on neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease diagnosis. PLoS One 2021; 16(9): e0255933.

91. Amadori, E., Scala, M., Cereda, G. S., Vari, M. S., Marchese, F. et al. Targeted re-sequencing for early diagnosis of genetic causes of childhood epilepsy: the Italian experience from the 'beyond epilepsy' project. Ital J Pediatr 2020; 46(1): 92.

92. Schulz, A., Jain, M., Butt, T., Ballinger, R., Eliasson, L. et al. The Challenges of Living with and Caring for a Child or Children Affected by Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 Disease: In-Depth Family Surveys in the United Kingdom and Germany. Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening 2020; 8: e20190013.

93. 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.

94. Gissen, P., Specchio, N., Olaye, A., Jain, M., Butt, T. et al. Investigating health-related quality of life in rare diseases: a case study in utility value determination for patients with CLN2 disease (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2). Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 217.



95. EuroQol Research Foundation EuroQol. EQ-5D-5L-About. URL: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>, [Aufgerufen am: 16.12.2021]. Version 30NOV2021
96. Schulz, A., Ajayi, T., Specchio, N., de Los Reyes, E., Gissen, P. et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med* 2018; 378(20): 1898-1907.
97. BioMarin Pharmaceutical Inc. Beurteilung der Lebensqualität bei CLN2 - Krankheit. 2015.
98. BioMarin Pharmaceutical Inc., Day, J., Pfeffer, J. C., Slasor, P., Mather, J. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 190 in Patients with CLN2 Disease. Final Clinical Study Report 2021.
99. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004065/WC500226157.pdf), [Aufgerufen am: 08.12.2021]. 2017
100. Espitia Segura, O. M., Hernandez, Z., Mancilla, N. I., Naranjo, R. A., Tavera, L. "Real world effectiveness of cerliponase alfa in classical and atypical patients. A case series". *Mol Genet Metab Rep* 2021; 27: 100718.
101. Specchio, N., Ferretti, A., Trivisano, M., Pietrafusa, N., Pepi, C. et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for Targeted Therapy. *Drugs* 2020; 81(1): 101-123.
102. Estublier, B., Cano, A., Hoebeke, C., Pichard, S., Scavarda, D. et al. Cerliponase alfa changes the natural history of children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: The first French cohort. *Eur J Paediatr Neurol* 2021; 30: 17-21.
103. Schaefer, J., van der Giessen, L. J., Klees, C., Jacobs, E. H., Sieverdink, S. et al. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 221.
104. 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.
105. Wawrzynski, J., Gissen, P., Bowman, R., Bower, R., Gan, C. et al., Intravitreal Cerliponase alfa for the treatment of CLN2 type Batten Disease related retinal dystrophy: A first in man report of ocular enzyme replacement. *Association for Research in Vision and Ophthalmology*

Annual Meeting. URL: <https://www.arvo.org/globalassets/annual-meeting/arvo-2022/arvo-2022-abstracts.pdf>, [Aufgerufen am: 30.05.2022]. 2022

106. BioMarin International Ltd., Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cerliponase alfa - Modul 4 A Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidylpeptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1978/2017-06-26\\_Modul4A\\_Cerliponase%20alfa.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1978/2017-06-26_Modul4A_Cerliponase%20alfa.pdf), [Aufgerufen am: 11.02.2022]. 2017

107. Claussen, M., Heim, P., Knispel, J., Goebel, H. H., Kohlschütter, 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.

108. Statistisches Bundesamt (Destatis), Bevölkerung: Deutschland, Stichtag. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?>, [Aufgerufen am: 16.02.2022]. 2022

109. Statistisches Bundesamt (Destatis), Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html;jsessionid=3AD32E760BFAE127267D341194E23A0D.live721>, [Aufgerufen am: 11.02.2022]. 2021

110. BioMarin Pharmaceutical Inc. DEM CHILD RX. Datenschnitt 2020. TLG 2022.

111. Biomarin Pharmaceutical Inc., Jacoby, D., Slasor, P., Skjolaas, K. A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of intracerebroventricular BMN 190 in Pediatric Patients < 18 years of age with CLN2 Disease. Clinical Study Report 2020.

112. Bundesministerium für Gesundheit, Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli 2021) URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>, [Aufgerufen am: 21.02.2022]. 2021

113. Statistisches Bundesamt (Destatis), Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html;jsessionid=AF1B8B0758DA57C4E61C18F147EA7001.live721>, [Aufgerufen am: 21.02.2022]. 2022

114. 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.

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

116. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, [Aufgerufen am: 04.02.2022]. 2022

### 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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-12 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 3-12: 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Cerliponase alfa	Patienten mit CLN2-Erkrankung*	Zyklisch	26	1
<p><i>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.</i></p> <p><i>* Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2 oder NCL2), auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet</i></p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Entsprechend der Zulassung beträgt die empfohlene Dosis Cerliponase alfa mittels ICV-Infusion 300 mg alle zwei Wochen [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. Bei Patienten unter zwei Jahren wird eine geringere Dosierung empfohlen.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: 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	Patienten mit CLN2- Erkrankung*	Zyklisch	26
<p><i>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.</i></p> <p><i>* Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2 oder NCL2), auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet</i></p>			

Bei Cerliponase alfa handelt es sich um eine kontinuierlich anzuwendende Enzyersatztherapie, die den der Erkrankung zugrundeliegenden TPP1-Mangel substituiert. Da es sich bei der CLN2-Erkrankung um eine genetische Erkrankung handelt, ist eine chronische Therapie mit Cerliponase alfa angezeigt. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Cerliponase alfa für Kinder ab 2 Jahren und wird jede zweite Woche einmal durch ICV-Infusion verabreicht, so dass 26 Behandlungszyklen pro Jahr notwendig sind [1]. Bei Patienten unter 2 Jahren wird eine geringere Dosierung bei gleichbleibender Anzahl an Behandlungszyklen empfohlen [1]. Da nur in wenigen Einzelfällen eine frühe Behandlung im Alter <2 Jahren begonnen werden kann, werden geringere Dosierungen in der Gesamtrechnung vernachlässigt [1]. 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 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cerliponase alfa	Patienten mit CLN2-Erkrankung <sup>1</sup>	26	300 mg <sup>2</sup>	7.800 mg (entsprechend 52 Durchstechflaschen mit 150 mg)
<p><sup>1</sup> Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2 oder NCL2), auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet</p> <p><sup>2</sup> Bei Patienten unter 2 Jahren wird eine geringere Dosierung empfohlen. Da nur in wenigen Einzelfällen eine frühe Behandlung im Alter &lt;2 Jahren begonnen werden kann, werden geringere Dosierungen in der Gesamtrechnung vernachlässigt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 ICV-Infusion mittels einer Medikamentenpumpe und eines Katheters direkt in die CSF 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, entsprechend 52 Durchstechflaschen mit je 150 mg. Die definierte Tagesdosis beträgt somit 21 mg pro Tag bei 365 Tagen im Jahr [2].

Eine Packung Cerliponase alfa enthält insgesamt drei Flaschen: 2 Flaschen mit jeweils 5 ml á 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 zwei Jahre sind, werden niedrigere Dosierungen empfohlen, die in Abhängigkeit der Gehirnmasse geschätzt worden sind (Tabelle 3-15). 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 vier Behandlungen erhalten; ab der fünften Behandlung werden 300 mg Cerliponase alfa empfohlen [1].

Tabelle 3-15: Dosierungen und Volumen von Cerliponase alfa (Brineura®).

<b>Altersgruppen</b>	<b>In jeder zweiten Woche verabreichte Gesamtdosis (mg)</b>	<b>Volumen der Cerliponase alfa (Brineura®) Lösung (ml)</b>
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

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 CLN2-Erkrankung (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 3-16 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*



Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Cerliponase alfa	23.628,77 € (Apothekenabgabepreis)	23.627,00 €

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

Der Herstellerabgabepreis von Cerliponase alfa beträgt 19.230,77 Euro entsprechend den Preisangaben in der Lauer-Taxe (Datenstand 01.06.2022) [3].

Der Preis des pharmazeutischen Unternehmers übersetzt sich entsprechend der Arzneimittelpreisverordnung in den Apothekenverkaufspreis in Höhe von 23.628,53 Euro. Dieser Betrag setzt sich zusammen aus dem Apothekeneinkaufspreis, der die Großhandelsmarge in Höhe von 3,15 %, maximal 37,80 Euro, bezogen auf den Herstellerabgabepreis, 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 0,21 Euro Notdienstpauschale und 0,20 € zur Finanzierung zusätzlicher pharmazeutischer Dienstleistungen nach § 129 Absatz 5e SGB V [4]. Auf diesen Betrag wird wiederum die Mehrwertsteuer in Höhe von 19 % angewendet, so dass sich der Apothekenverkaufspreis in Höhe von 23.628,77 Euro ergibt. Die Kosten nach Abzug der gesetzlichen Rabatte ergeben den GKV-Nettopreis: Da der gesetzliche Herstellerrabatt in den Verhandlungen seitens der Vertragspartner gemäß §130b SGB V abgelöst wurde, verbleibt nur noch der Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V in Höhe von 1,77 Euro [4, 5]. Daraus resultiert ein Nettopreis für die GKV in Höhe von 23.627,00 Euro pro Packung Cerliponase alfa.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 Fachinformation 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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	Patienten mit CLN2-Erkrankung*	Implantation des Katheters für den intracerebroventrikulären Zugang	1-malig vor Beginn der Therapie, sowie anschließend alle 4 Jahre	1
		Vorbehandlung mit Antihistaminika	1	26
		Vorbehandlung mit Antipyretika	1	26
		Grundpauschale lt. EBM GOP 01321	vierteljährlich	4
		Infusion lt. EBM GOP 02100	1	26
		Versichertenpauschale GOP 04000 (Pädiatrie)	vierteljährlich	4
		Zuschlag zur Versichertenpauschale bei chronischen Erkrankungen GOP 04220 (Pädiatrie)	vierteljährlich	4
		Zuschlag zu GOP 04220 GOP 04221	vierteljährlich	4
		Zuschlag zu GOP 04220 GOP 04222	vierteljährlich	4
		Problemorientiertes ärztliches Gespräch 04230 (Pädiatrie)	vierteljährlich	4
		EKG: GOP 03321	halbjährlich	2
		Laboruntersuchung CSF: GOP 32843	1	26
		Infusionsset inkl. Filter	1	26
<i>EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab. GOP: Gebührenordnungsposition. CSF: Zerebrospinalflüssigkeit</i> <i>* Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2 oder NCL2), auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 ICV-Infusion. Die Implantation des Katheters muss im Rahmen einer stationären Leistung erbracht werden. Hierzu werden die durchschnittlichen Kosten der Fallpauschale B20C des Fallpauschalenkatalogs des deutschen *diagnosis-related groups* (DRG)-Systems zugrunde gelegt [6].

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

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 [7].

Bei Patienten mit Bradykardie, Reizleitungsstörungen oder strukturellen Herzerkrankungen in der Vorgeschichte sollte während der Infusion eine Überwachung mittels Elektrokardiogramms (EKG) erfolgen, da manche Patienten mit CLN2-Erkrankung 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 [7].

Die ärztlichen Leistungen, die im Rahmen der Arzneimittelgabe bzw. der Infusion anfallen, werden entsprechend dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab 2022 kalkuliert [7]. Diese Leistungen umfassen die Grundpauschale (Gebührenordnungsposition [GOP] 01321), die Infusionstherapie (GOP 02100), die Versichertenpauschale für pädiatrische Leistungen (GOP 04000), den Zuschlag zu der Versichertenpauschale nach der GOP 04000 für die Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung (GOP 04220), den Zuschlag zu der GOP 04220 für die intensive Behandlung und

Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung (GOP 04221), sowie den Zuschlag zu der GOP 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. 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 [5]. 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 Enzyersatztherapie 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 [7].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Implantation des Katheters für die intracerebro-ventrikuläre Infusion abgerechnet nach Fallpauschale B20C (einmalig vor Beginn der Therapie sowie anschließend alle 4 Jahre)	6.888,00 €
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 (vierteljährlich)	17,91 €
GOP 02100	7,55 €
GOP 04000 (vierteljährlich)	25,35 € (bis 5 Jahre) * 1,6 (fachärztliche Leistung) 16,00 € (5 – 18 Jahre) * 1,6 (fachärztliche Leistung)
GOP 04220 (vierteljährlich)	14,65 €
GOP 04221 (vierteljährlich)	4,51 €
GOP 04222 (vierteljährlich)	1,13 €
GOP 04230 (> 10 Minuten, vierteljährlich)	14,42 €
GOP 03321 (EKG, halbjährlich)	22,31 €
GOP 32834 (Erreger aus Liquor)	16,50 €
Infusionsset, (Schlauch, Filter, Port-Nadel)	0,63 € (Fresenius), 7,30 € (B.Braun Filter), 14,92 € (Deltec Gripper Port needle) Gesamt: 22,85 €
<i>GOP: Gebührenordnungsposition. EKG: Elektrokardiogramm</i>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die zusätzlichen GKV Leistungen, die bei der Behandlung mit Cerliponase alfa anfallen, sind in Tabelle 3-18 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 CSF 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 B20C erstattet [6, 8]. Die durchschnittlichen Kosten der DRG B20C betragen laut DRG-Browser 2022 6.888 Euro [9]. Die Implantation des Katheters stellt eine einmalige Leistung vor Beginn der Therapie mit Cerliponase alfa dar. Zusätzlich ist eine Erneuerung des ICV-Zugangs alle vier Jahre aufgrund von Materialermüdung nötig.

Die Kosten für die Vorbehandlung mit Antihistaminika und Antipyretika wurden der Lauer Taxe entnommen. Für die Behandlung der Kinder, die potenziell Schluckbeschwerden haben,

wurde eine flüssige Form gewählt. Die Kosten betragen für Cetirizin Saft 0,20 Euro und für Paracetamol Saft 0,14 Euro pro Anwendung [10, 11].

Die ärztlichen Leistungen werden nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab kalkuliert. Die Leistungen beziehen sich auf pädiatrische Leistungen durch Fachärzte für chronisch kranke Patienten. Die Gebührenordnungspositionen (GOP) 01321, 04000, 04220, 04221, 04222 und 04230 können einmal im Behandlungsfall, d.h., pro Quartal, abgerechnet werden [7]. 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 ICV-Infusion wird derzeit nur unzureichend im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) Katalog abgebildet, wenn man bedenkt, dass die Infusion ca. 4,5 Stunden dauert. Die entsprechende GOP 02100 für Infusionstherapie wird mit 7,55 Euro bewertet [7]. 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 [12-14]. 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 22,31 Euro bewertet [7].

Aus prophylaktischen Gründen sollte die CSF 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 [7].

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient).

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
Cerliponase alfa	Patienten mit CLN2-Erkrankung*	Implantation des Katheters für die intracerebroventrikuläre Infusion	6.888,00 € (einmalig vor Beginn der Behandlung sowie alle 4 Jahre)
		Vorbehandlung mit Antihistaminika Cetirizin Hexal Saft 75 ml	0,20 € * 26 = 5,20 €
		Vorbehandlung mit Antipyretika Paracetamol Saft 100 ml	0,14 € * 26 = 3,64 €
		GOP 01321 (vierteljährlich)	17,91 € * 4 = 71,64 €
		GOP 02100 Infusionstherapie	7,55 € * 26 = 196,30 €
		GOP 04000 (vierteljährlich)	33,08 € * 4 = 132,32 €
		GOP 04220 (vierteljährlich)	14,65 € * 4 = 58,60 €
		GOP 04221 (vierteljährlich)	4,51 € * 4 = 18,04 €
		GOP 04222 (vierteljährlich)	1,13 € * 4 = 4,52 €
		GOP 04230 (> 10 Minuten, vierteljährlich)	14,42 € * 4 = 57,68 €
		GOP 03321 (EKG, halbjährlich)	22,31 € * 2 = 44,62 €
		GOP 32834 (Erreger aus Liquor)	16,50 € * 26 = 429,00 €
		Infusionsset, (Schlauch, Filter, Port-Nadel)	22,85 € * 26 = 594,01 €
<p><i>GOP: Gebührenordnungsposition. EKG: Elektrokardiogramm.</i></p> <p><i>* Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2 oder NCL2), auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet</i></p>			

Die zusätzlichen GKV Leistungen und Kosten pro Patient pro Jahr sowie die Gesamtkosten für die Zielpopulation sind in Tabelle 3-19 dargestellt. Die Kosten für die Implantation des Katheters sind einmalige Kosten, die vor der ersten Behandlung und anschließend alle 4 Jahre zur Erneuerung der ICV-Zugangsvorrichtung anfallen. Die übrigen Kosten fallen kontinuierlich an.



### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cerliponase alfa	Patienten mit CLN2-Erkrankung <sup>1</sup>	614.302,00 €	8.503,53 € (mit Implantation/ Austausch der ICV- Vorrichtung) <sup>2</sup>	keine	622.805,53 € (mit Implantation/ Austausch der ICV- Vorrichtung) <sup>2</sup>
			1.615,53 € (ohne Implantation/ Austausch der ICV- Vorrichtung) <sup>2</sup>		615.917,53 € (ohne Implantation/ Austausch der ICV- Vorrichtung) <sup>2</sup>
<sup>1</sup> Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2 oder NCL2), auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet <sup>2</sup> Die Implantation der intracerebroventrikulären (ICV)-Zugangsvorrichtung erfolgt im ersten Jahr vor Behandlungsbeginn. Ein Austausch der Vorrichtung sollte nach 4 Jahren erwogen werden [1].					

### 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.*

Cerliponase alfa wird von den internationalen Leitlinien als Standardbehandlung für Patienten mit CLN2-Erkrankung angesehen [15]. Seitens der EMA wird explizit empfohlen, die Patienten so früh wie möglich zu behandeln und auch eine Behandlung von Patienten im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann in Erwägung gezogen werden [16]. Es wird erwartet, dass nahezu alle Patienten mit diagnostizierter CLN2-Erkrankung innerhalb Deutschlands mit Cerliponase alfa behandelt werden, da es die einzige zugelassene, krankheitsmodifizierende Therapiemöglichkeit darstellt [15]. Patienten, für die aufgrund von Kontraindikationen keine Behandlung mit Cerliponase alfa infrage kommt, werden als seltene Einzelfälle angesehen.

Von den ursprünglich in die Studien 190-201/202 eingeschlossenen 24 Patienten haben 7 Patienten (29 %) die Studie vorzeitig abgebrochen. In Studie 190-203 hat einer von 14 Patienten (7 %) die Studie abgebrochen und in Studie 190-504 waren es 4 von 40 (10 %). Werden diese Ergebnisse als Maßstab für die Versorgungsanteile verwendet, kann davon ausgegangen werden, dass ca. 71 – 93 % der mit Cerliponase alfa behandelten Patienten eine dauerhafte Behandlung in Anspruch nehmen.

*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.*

Es werden keine Veränderungen der Jahreskosten pro Patient erwartet.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 [1, 16].

Die Kosten für die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (Stand 2. Quartal 2022) [7]. Die Kosten für stationäre Leistungen entstammen dem Fallpauschalenkatalog 2022 und dem DRG-Browser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus [6].

Kosten für Arzneimittel wurden entsprechend der Lauer-Taxe mit Datenstand 01.06.2022 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 - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information_de.pdf), [Aufgerufen am: 03.12.2021]. 2017, letztes Update 08.04.2021

2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2022.pdf>, [Aufgerufen am: 19.01.2022]. 2022

3. Lauer Fischer, BRINEURA 150 mg Infusionslsg. 2x150 mg+5 ml Spül. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, [Aufgerufen am: 31.05.2022]. 2022

4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 9. Dezember 2020 (BGBl. I S. 2870) geändert worden ist. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ampreisv/gesamt.pdf>, [Aufgerufen am: 23.05.2022]. 2020

5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 14 des Gesetzes vom 10. Dezember 2021 (BGBl. I S. 5162) geändert worden ist. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf), [Aufgerufen am: 06.01.2022]. 2021

6. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes, Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes, Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/10834/file/Fallpauschalenkatalog\\_2022\\_20211123.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/10834/file/Fallpauschalenkatalog_2022_20211123.pdf), [Aufgerufen am: 31.05.2022]. 2022

7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab. Stand: 2. Quartal 2022. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf), [Aufgerufen am: 31.05.2022]. 2022

8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Operationen und Prozedurenschlüssel 2022. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2022/block-5-01...5-05.htm>, [Aufgerufen am: 31.05.2022]. 2021

9. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), Report Browser 2022. URL: [https://www.g-drg.de/Datenbrowser\\_und\\_Begleitforschung/G-DRG-Report-Browser/aG-DRG-Report-Browser\\_2022](https://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/G-DRG-Report-Browser/aG-DRG-Report-Browser_2022), [Aufgerufen am: 31.05.2022]. 2022

10. Lauer Fischer, Cetirizin Hexal Saft bei Allergien, 75 ml. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, [Aufgerufen am: 31.05.2022]. 2022

11. Lauer Fischer, Paracetamol Ratiopharm Saft, 100 ml. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, [Aufgerufen am: 31.05.2022]. 2022

12. Fresenius Kabi, Original-Injectomat-PVC-Leitung Schlauchlänge 150 mm, 200 Stück. URL: <http://www.mercateo.com/p/619->

FRES9004242/Original Injectomat PVC Leitung Schlauchlaenge 150 mm 200 Stueck.html, [Aufgerufen am: 31.05.2022]. 2022

13. B.Braun, Sterifix Infusionsfilter 0,2 µm mit ungeladener Membran. URL: <https://intermedical24.de/b-braun-sterifixr-infusionsfilter-0-2-m.html>, [Aufgerufen am: 31.05.2022]. 2022

14. Deltec Gripper, Gripper(r) Plus Sicherheits-Portnadeln. URL: <https://www.servoprax.de/gripper-plus-sicherheits-portnadeln-ohne-y-stelle.html?listtype=search&searchparam=portnadeln&>, [Aufgerufen am: 31.05.2022]. 2022

15. Mole, S. E., Schulz, A., Badoe, E., Berkovic, S. F., de Los Reyes, E. C. et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 185.

16. European Medicines Agency, EPAR - European Public Assessment Report. Brineura. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004065/WC500229800.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004065/WC500229800.pdf), [Aufgerufen am: 03.12.2021]. 2017

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, sowie die Angaben und Ausführungen im *European public assessment report* (EPAR) [1, 2]. Die in der Fachinformation zu Cerliponase alfa (Brineura®) enthaltenen Angaben sind identisch zu denen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [3].

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

Die Vorbereitung und Verabreichung müssen unter Anwendung einer strikt aseptischen Technik erfolgen. 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 [1, 3]). Um die Unversehrtheit der Vorrichtung zu bestätigen, ist eventuell die Konsultation eines Neurochirurgen erforderlich. Im Falle eines Defekts an der Vorrichtung muss die Brineura®-Behandlung unterbrochen werden und gegebenenfalls ist vor der nächsten Infusion die Implantation einer neuen Applikationsvorrichtung erforderlich. 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.

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 EKG erfolgen, da manche Patienten mit CLN2-Erkrankung 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, 3]).

Die behandelnden Ärzte müssen die Patienten in Bezug auf potenzielle Hypersensitivitätsreaktionen überwachen. Ca. 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<sup>®</sup> 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, 3]). Brineura<sup>®</sup> ist kontraindiziert bei Patienten mit CLN2-Erkrankung mit ventrikulo-peritonealen Shunts.

Brineura<sup>®</sup> darf nicht verabreicht werden, wenn es Anzeichen für eine akute Undichtigkeit der ICV-Zugangsvorrichtung oder einen Defekt an der Vorrichtung gibt oder wenn eine vorrichtungsbedingte Infektion vorliegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation [1, 3]).

Bei Patienten, die anfällig für Komplikationen durch die ICV-Verabreichung von Arzneimitteln sind, darunter Patienten mit einem obstruktiven Hydrozephalus, 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.<sup>1</sup> Bei Patienten mit fortgeschrittener CLN2-Erkrankung 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

Es wurde über anaphylaktische Reaktionen im Zusammenhang mit Brineura<sup>®</sup> berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme müssen bei der Verabreichung von Brineura<sup>®</sup> die entsprechenden medizinischen Versorgungsmöglichkeiten bereitstehen. Wenn anaphylaktische Reaktionen auftreten, ist die Infusion unverzüglich abubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten. Die Patienten sind während und nach der Infusion engmaschig zu überwachen. Wenn eine Anaphylaxie auftritt, ist bei einer erneuten Verabreichung Vorsicht geboten.

### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 17,4 mg Natrium pro Durchstechflasche Brineura<sup>®</sup> und Spüllösung, entsprechend 0,87 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

### 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 ICV-Verabreichung begrenzt; deshalb ist das Auftreten von Wechselwirkungen zwischen Cerliponase alfa und Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich.

---

<sup>1</sup> Zusätzlich zu den oben genannten Daten aus der Fachinformation wurden ebenfalls fünf Patienten in einem Alter von  $\leq 2$  Jahren in die Studie 190-203 aufgenommen.



### Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Brineura<sup>®</sup> bei schwangeren Frauen vor. Es wurden mit Brineura<sup>®</sup> keine Tierstudien zur Fortpflanzung durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Brineura<sup>®</sup> schädigende Auswirkungen auf einen Fötus haben kann, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird, oder ob es Auswirkungen auf die Reproduktionskapazität hat. Brineura<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 ICV-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 3-21). Die empfohlene Dosis für Patienten unter 3 Jahren beruht auf der noch andauernden klinischen Studie 190-203, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1, 3].

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brineura<sup>®</sup> bei Kindern unter 3 Jahren ist bisher nicht erwiesen.<sup>2</sup> Für Kinder im Alter von 2 Jahren liegen eingeschränkte Daten vor und für Kinder unter 2 Jahren liegen keine klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1, 3]).<sup>2</sup> Die für Kinder unter 2 Jahren vorgeschlagene Dosierung folgt Schätzungen auf der Grundlage der Hirnmasse.

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Brineura<sup>®</sup> bei Kindern von 2 bis 8 Jahren begonnen.<sup>2</sup> Für Kinder über 8 Jahre liegen eingeschränkte Daten vor. Die Behandlung sollte auf der Grundlage des vom Arzt ermittelten Nutzens und der Risiken für den individuellen Patienten erfolgen.

---

<sup>2</sup> Zusätzlich zu den oben genannten Daten aus der Fachinformation wurden ebenfalls fünf Patienten in einem Alter von  $\leq 2$  Jahren in die Studie 190-203 aufgenommen.

Tabelle 3-21: Dosierungen und Volumen von Brineura®

<b>Altersgruppen</b>	<b>In jeder zweiten Woche verabreichte Gesamtdosis (mg)</b>	<b>Volumen der Brineura®-Lösung (ml)</b>
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 ICV verabreicht werden. Jede Durchstechflasche Brineura® und Spüllösung ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Brineura® wird per Infusion mittels eines chirurgisch implantierten Reservoirs und Katheters (ICV-Zugangsvorrichtung) in die CSF appliziert. Die ICV-Zugangsvorrichtung muss vor der ersten Infusion implantiert werden. Die implantierte ICV-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 (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation [1, 3]). 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.

ICV-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 ICV-Zugangsvorrichtung oder mögliche Infektionen (Schwellungen, Erythem der Kopfhaut, Extravasation von Flüssigkeit oder eine Ausbeulung der Kopfhaut in der Umgebung oder über der ICV-Zugangsvorrichtung) vor. Wenden Sie Brineura<sup>®</sup> nicht an, wenn Anzeichen und Symptome für eine Undichtigkeit der ICV-Zugangsvorrichtung, ein Versagen der Vorrichtung oder eine vorrichtungsbedingte Infektion bestehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation [1, 3]).
5. Bereiten Sie die Kopfhaut unter Anwendung einer aseptischen Technik gemäß dem Versorgungsstandard der Einrichtung für die ICV-Infusion vor.
6. Führen Sie die Portkanüle in die ICV-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 ICV-Zugangsvorrichtung zu überprüfen.
  - Applizieren Sie die CSF nicht zurück in die ICV-Zugangsvorrichtung. CSF-Proben sollten routinemäßig zur Infektionsüberwachung ins Labor geschickt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1, 3]).
8. Schließen Sie das Infusionsbesteck an die Portkanüle an (siehe Abbildung 3-8).
  - Befestigen Sie alle Komponenten gemäß dem Versorgungsstandard der Einrichtung.
9. Legen Sie die Spritze mit der Brineura<sup>®</sup>-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<sup>®</sup> mit einer Rate von 2,5 ml pro Stunde.
11. Überprüfen Sie das Infusionssystem während der Infusion regelmäßig auf Anzeichen von Undichtigkeiten oder ein Abgaberversagen.
12. Überprüfen Sie, dass die „Brineura<sup>®</sup>“-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.

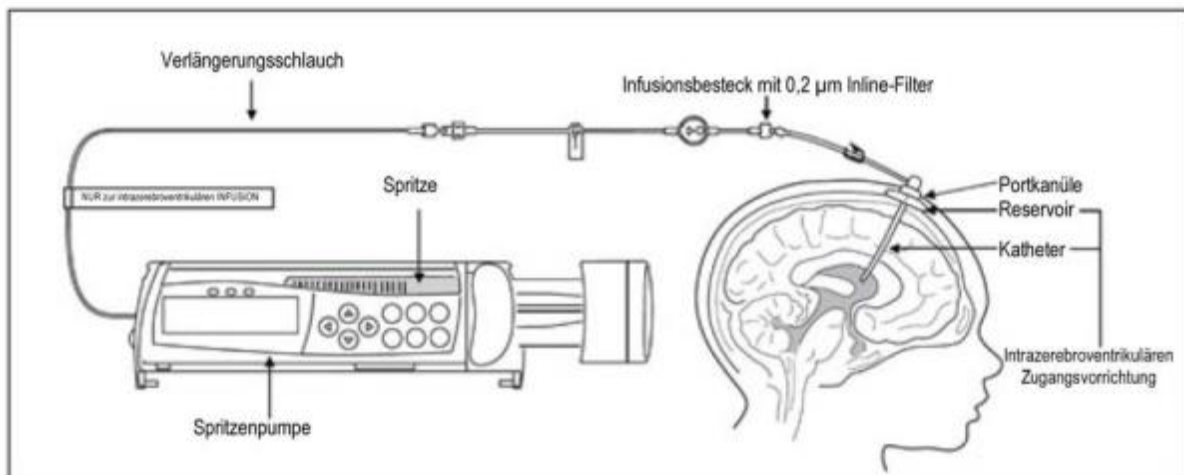


Abbildung 3-8: Montage des Infusionssystems.

Quelle: Abschnitt der 4.2 Fachinformation [1].

### ICV-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 der Fachinformation [1, 3]).
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 I Ib (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 I Ib für ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt, entsprechen dem Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Produktmerkmale von Cerliponase alfa [1]. Es ergeben sich keine weiteren Bedingungen für das Inverkehrbringen.

Gemäß Annex I Ic 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 Risikomanagementplan 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) [1]:

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 [1]:

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. In Deutschland wurde das Schulungsmaterial vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte freigegeben.

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 ICV-Infusion von Brineura® und der Anwendung der Spüllösung (nachdem die Brineura®-Infusion abgeschlossen ist);
- wie die Patienten, die Brineura® erhalten, überwacht werden sollten.

Über die festgelegten Maßnahmen zur Risikominimierung hinaus hat sich Biomarin zudem dazu verpflichtet jedes Zentrum, das Brineura® anwenden will, im Umgang mit dem Medikament zu schulen. Das beinhaltet einerseits die Apotheke, andererseits das Ärzte- und Pflegerteam. Ohne eine dokumentiert stattgefundene Schulung eines Zentrums wird das Medikament nicht an das betreffende Zentrum ausgeliefert. Dies geht also über die notwendige Verteilung von RMP-Materialien hinaus.

#### 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 3-22):

Tabelle 3-22: Verpflichtende Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Studie 190-504. 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.	Februar 2023

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

Keine Abweichungen.

### 3.4.5 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 Merkmalen des Arzneimittels (Stand 08. April 2021), der Fachinformation zu Brineura® (Stand April 2022), sowie dem EPAR entnommen (Stand 2017) [1-3].

### 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 - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information_de.pdf), [Aufgerufen am: 03.12.2021]. 2017, letztes Update 08.04.2021
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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004065/WC500229800.pdf), [Aufgerufen am: 03.12.2021]. 2017
3. BioMarin International Ltd. Brineura 150 mg Infusionslösung. Fachinformation Stand April 2022.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3.5-1 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Implantation bzw. Austausch der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung	Die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung muss vor der ersten Infusion implantiert werden. (Seite 4, 4.2 Art der Anwendung [1]) Ein Austausch der Zugangsvorrichtung sollte vor Ablauf von 4 Jahren einer regelmäßigen Verabreichung von Brineura® erwogen werden. (Seite 6, 4.4 Komplikationen durch die Applikationsvorrichtung [1])	ja
2	Infusion: GOP 02100	Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Cerliponase alfa und wird jede zweite Woche einmal durch intracerebroventrikuläre Infusion verabreicht. (Seite 2, 4.2 Dosierung und Art der Anwendung [1])	ja
3	Laboruntersuchung CSF: GOP 32843	CSF-Proben sollten routinemäßig für Untersuchungen eingeschickt werden, um subklinische Infektionen an der Vorrichtung aufzudecken. (Seite 6, 4.4 Komplikationen durch die Applikationsvorrichtung [1])	ja
4	EKG: GOP 03321	Bei Patienten mit normaler Herzfunktion sollte alle 6 Monate ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet werden. (Seite 7, 4.4 Überwachung des klinischen Bilds und der Laborwerte [1])	ja

*GOP: Gebührenordnungsposition. CSF: Zerebrospinalflüssigkeit. EKG: Elektrokardiogramm.*

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die angegebenen Informationen stammen aus Brineura® Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Stand vom 08. April 2021 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3.5-1, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3.5-1 bei.*

Es sind keine ärztlichen Leistungen zwingend erforderlich, die nicht bereits im gültigen EBM abgebildet sind.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab mit Stand 2. Quartal 2022 verwendet [2].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. European Medicines Agency, Brineura - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information_de.pdf), [Aufgerufen am: 03.12.2021]. 2017, letztes Update 08.04.2021

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab. Stand: 2. Quartal 2022. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf), [Aufgerufen am: 31.05.2022]. 2022