

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Cerliponase alfa**

Datum der Veröffentlichung: 4. Oktober 2022

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
Hintergrund .....	9
1 Fragestellung .....	10
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	11
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	11
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien .....	13
2.3 Endpunkte.....	23
2.3.1 Mortalität.....	24
2.3.2 Morbidität.....	24
2.3.3 Lebensqualität .....	29
2.3.4 Sicherheit .....	32
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	34
2.4 Statistische Methoden .....	35
2.4.1 Analysepopulationen .....	35
2.4.2 Datenschnitte.....	35
2.4.3 Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen.....	35
2.4.4 Imputation .....	36
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	36
2.6 Indirekter Vergleich .....	37
2.6.1 Matching mit externer Kontrolle .....	38
2.6.2 Statistische Methoden für den indirekten Vergleich .....	45
2.6.3 Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs .....	51
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	55
3.1 Studiencharakteristika .....	55
3.2 Mortalität.....	58
3.3 Morbidität.....	58
3.4 Lebensqualität .....	62
3.5 Sicherheit .....	64
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	72
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cerliponase alfa.....	72
4.2 Design und Methodik der Studie .....	73
4.3 Mortalität.....	75
4.4 Morbidität.....	75
4.5 Lebensqualität .....	76
4.6 Sicherheit .....	76
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	79
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	80
Referenzen .....	83

Anhang .....	86
7 Ergänzend dargestellte Studien.....	86
7.1 Beschreibung der ergänzend dargestellten Studien .....	86
7.2 Endpunkte.....	91
7.2.1 Mortalität.....	92
7.2.2 Morbidität.....	92
7.2.3 Lebensqualität .....	94
7.2.4 Sicherheit .....	95
7.2.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	97
7.3 Statistische Methoden .....	97
7.4 Ergebnisse.....	99
7.4.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	99
7.5 Mortalität.....	102
7.6 Morbidität.....	102
7.6.1 CLN2-Skala .....	102
7.6.2 EQ-5D-VAS .....	103
7.6.3 PedsQL .....	103
7.7 Sicherheit .....	103
8 Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator .....	107
8.1 Studiencharakteristika der Studien 190-201/202, 190-203 und 190-901.....	107
8.2 Mortalität.....	113
8.3 Morbidität.....	115
8.3.1 ML/HML-Skala.....	115
8.4 Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs.....	124

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	11
Tabelle 2: Charakterisierung der Studien 190-201/202 und 190-203 .....	14
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 190-201.....	19
Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 190-202.....	20
Tabelle 5: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 190-203.....	20
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention Cerliponase alfa .....	22
Tabelle 7: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte .....	23
Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 190-201/202.....	34
Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 190-203.....	34
Tabelle 10: Auswahl der externen Vergleichspopulationen aus Studie 190-901 .....	39
Tabelle 11: Übersicht über den indirekten Vergleich der Studien 190-201/202 und 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901.....	42
Tabelle 12: Allgemeine Angaben der Studien 190-201/202 und 190-203 .....	55
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien 190-201/190-202 und 190-203; Sicherheitspopulation.....	56
Tabelle 14: Ergebnisse zu „Zeit bis zur irreversiblen Krankheitsprogression“ für den CLN2-ML-Score (0–6 Punkte) für Studie 190-201/202; ITT-Population, finaler Datenschnitt: 10.12.2020.....	59
Tabelle 15: Ergebnisse zur Progressionsrate für Studien 190-201/202 (finaler Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-203 (Interimsschnitt: 26.04.2020); ITT-Population.....	59
Tabelle 16: Ergebnisse zur CLN2-Bewertungsskala, Veränderung zu Baseline, Studie 190-201/202; ITT-Population, finaler Datenschnitt: 10.12.2020 .....	60
Tabelle 17: Ergebnisse zur CLN2-Bewertungsskala, Veränderung zu Baseline, Studie 190-203; ITT-Population, Interimsschnitt: 26.04.2020 .....	60
Tabelle 18: Ergebnisse zur Entwicklungsskala Denver II in Studie 190-201/202; ITT-Population, finaler Datenschnitt: 10.12.2020.....	61
Tabelle 19: Ergebnisse zur Lebensqualität – PedsQL-Modul „Parent Report for Toddlers“ der Studie 190-201/190-202; ITT-Population, finaler Datenschnitt: 10.12.2020 .....	63
Tabelle 20: Zusammenfassung der UE in den Studien 190-201/202 (Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-203 (Interimsschnitt: 26.04.2020); Sicherheitspopulation.....	64
Tabelle 21: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % nach SOC und PT in den Studien 190-201/202 (finaler Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-203 (Interimsschnitt: 26.04.2020); Sicherheitspopulation.....	64
Tabelle 22: Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) mit einer Inzidenz $\geq 5$ % nach SOC und PT in den Studien 190-201/202 (finaler Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-203 (Interimsschnitt: 26.04.2020); Sicherheitspopulation .....	68

Tabelle 23: SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % nach SOC und PT in den Studien 190-201/202 (finaler Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-203 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2021); Sicherheitspopulation.....	69
Tabelle 24: UE von besonderem Interesse in den Studien 190-201/202 (finaler Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-203 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2020); Sicherheitspopulation.....	71
Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 190-201/202 und 190-203 (PAES).....	80
Tabelle 26: Charakterisierung der Registerstudie DEM CHILD RX .....	86
Tabelle 27: Charakterisierung der Studie 190-901 (Studie zum natürlichen Verlauf der CLN2) ..	88
Tabelle 28: Charakterisierung der Studie 190-504 (PASS).....	89
Tabelle 29: Charakterisierung der Intervention Cerliponase alfa .....	90
Tabelle 30: Im Anhang der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte für die Registerstudien 190-504 (PASS) und DEM CHILD RX.....	91
Tabelle 31: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 190-504.....	97
Tabelle 32: Allgemeine Angaben der Studien 190-504 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2022) und DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020).....	99
Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien 190-504 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2022) und DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020) .....	100
Tabelle 34: Ergebnisse für die EQ-5D-VAS in der Studie DEM CHILD RX; Analysepopulation (Datenschnitt: Dezember 2020) .....	103
Tabelle 35: Zusammenfassung der UE in den Studien 190-504 (Datenschnitt: 26.04.2022) und DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020).....	104
Tabelle 36: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % nach SOC und PT in den Studien 190-504 (Datenschnitt: 26.04.2022) und DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020); Sicherheitspopulation.....	104
Tabelle 37: Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) mit einer Inzidenz $\geq 5$ % nach SOC und PT in den Studien 190-504 (Datenschnitt: 26.04.2022) und DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020); Sicherheitspopulation.....	105
Tabelle 38: SUE mit $\geq 5$ % Inzidenz nach SOC und PT in der Studie 190-504 (Datenschnitt: 26.04.2022); Sicherheitspopulation.....	106
Tabelle 39: UE von besonderem Interesse in der Studie 190-504 (Datenschnitt: 26.04.2022); Sicherheitspopulation.....	106
Tabelle 40: Allgemeine Angaben der Studie 190-901.....	107
Tabelle 41: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien 190-201/202 (Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-901 NH3 (Datenschnitt: Februar 2021) für den indirekten Vergleich .....	109

Tabelle 42: Charakteristika der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich der Patientenpopulationen der Studien 190-203 (Datenschnitt: Dezember 2020) und 190-901 NH2 (Datenschnitt: August 2016).....	111
Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-90 (NH3) nach 1:1-Matching (2 Kriterien).....	114
Tabelle 44: Ergebnisse zu „Zeit bis zur Krankheitsprogression“ gemessen mittels ML/HML-Skala (0–6 Punkte) für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 nach 1:1-Matching (2 Kriterien).....	116
Tabelle 45: Ergebnisse zur Krankheitsprogression gemessen mittels ML/HML-Skala (0–6 Punkte) für den indirekten Vergleich der Studie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2; Interimsanalyse .....	119
Tabelle 46: Ergebnisse zur Progressionsrate gemessen mittels ML/HML-Skala (0–6 Punkte) für den indirekten Vergleich der Interventionsstudie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3.....	121
Tabelle 47: Ergebnisse zur Progressionsrate der ML/HML-Skala (0–6 Punkte) skaliert auf 48 Wochen für den indirekten Vergleich der Interventionsstudie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2 .....	122

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf der Studie 190-201 .....	19
Abbildung 2: Vergleich der HML-Skala (Studie 190-901) und der ML-Skala in den Domänen „Motorische Fähigkeiten“ und „Sprachvermögen“ .....	25
Abbildung 3: Überlebenszeit-Analyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“: Interventionsstudie (190-201/202, N = 21) vs. externe Kontrolle (190-901 NH3, N = 21) nach 1:1-Matching (2 Kriterien) .....	115
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse der Krankheitsprogression gemessen mittels ML/HML-Skala (irreversible Abnahme um $\geq 2$ Punkte oder Wert von 0): Interventionsstudie (190-201/202, N = 21) vs. externe Kontrolle (190-901 NH3, N = 21) nach 1:1-Matching (2 Kriterien) .....	117
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse der Krankheitsprogression gemessen mittels ML/HML-Skala (erster irreversibler Wert von 0): Interventionsstudie (190-201/202, N = 21) vs. externe Kontrolle (190-901 NH3, N = 21) nach 1:1-Matching (2 Kriterien) .....	118
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse der Krankheitsprogression gemessen mittels ML/HML-Skala (0–6 Punkte), definiert als irreversible Abnahme um $\geq 2$ Punkte oder Wert von 0: Interventionsstudie (190-203, N = 12) vs. externe Kontrolle (190-901 NH2, N = 29) nach 1:3-Matching (3 Kriterien) .....	120
Abbildung 7: Veränderung zu Baseline des ML/HML-Summscores (0–6 Punkte): Studie 190-201/202 vs. externe Kontrolle 190-901 NH3 (jeweils N = 21) mit 1:1-Matching (2 Kriterien) .....	123
Abbildung 8: Veränderung zu Baseline des ML/HML-Summscores (0–6 Punkte): Studie 190-203 (N = 12) vs. externe Kontrolle (190-901 NH2; N = 29) mit 1:3-Matching (2 Kriterien) .....	124

## Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CLN2	Ceroid-Lipofuszinose Typ 2
CSF	Cerebrospinal Fluid
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term
HLGT	High Level Group Term
HML	Hamburg Motor/Language (kombinierte Skala Motorik/Sprache, entwickelt in Hamburg)
HR	Hazard Ratio
ICV	intrazerebroventrikulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
ML	Motor/Language (kombinierte Skala Motorik/Sprache)
MLV	Motor/Language/Vision (kombinierte Skala Motorik (M)/Sprache (L)/Sehvermögen (V))
MLVS	Motor/Language/Vision/Seizures (kombinierte Skala Motorik (M)/Sprache (L)/Sehvermögen (V)/Krampfanfälle (S))
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
PAES	Post-Authorization Efficacy Study
PASS	Post-Authorization Safety Study
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SMQ	Standardised MedDRA Query
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TPP1	Tripeptidyl-Peptidase 1
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WCMC	Weill Cornell Medical College



## Hintergrund

Cerliponase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cerliponase alfa zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Cerliponase alfa in seiner Sitzung am 26. September 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Juli 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 4. Oktober 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Cerliponase alfa (Brineura®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung erfolgt gemäß Zulassungsstatus für folgende Indikation [1]:

Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase-1 (TPP1)-Mangel bezeichnet.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 300 mg Cerliponase alfa und wird jede zweite Woche einmal durch intrazerebroventrikuläre (ICV) Infusion verabreicht. Bei Personen unter 2 Jahren wird eine geringere Dosierung empfohlen: < 6 Monate: 100 mg; 6 Monate bis < 1 Jahr: 150 mg; 1 Jahr bis < 2 Jahre: 200 mg in den ersten vier Behandlungen und 300 mg für alle weiteren Behandlungen.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
190-201 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja <sup>2)</sup>	
190-202 <sup>3)</sup>	Ja	Ja	Ja <sup>2)</sup>	
190-203 (PAES)	Ja	Ja <sup>4)</sup>	Ja	
190-504 (PASS)	Ja	Ja <sup>4)</sup>	Nein <sup>5)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doppelerfassung von Personen in klinischen Studien und Studie 190-504 möglich.</li> <li>• Überwiegend retrospektive Erhebung von Daten.</li> </ul>
DEM CHILD RX	Ja	Ja	Nein <sup>5)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht für alle in Deutschland (außerhalb von klinischen Studien) behandelten Personen Daten vorgelegt.</li> <li>• Kürzere Beobachtungsdauer im Vergleich zu Studien 190-202 und 190-203.</li> </ul>
<b>Studien zu externen Kontrollen</b>				
190-901 <sup>2)</sup>	Ja	Ja	Nein	Nichtberücksichtigung des indirekten Vergleichs (siehe Kapitel 2.6)

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> Alle Teilnehmenden der ITT-Population (N = 23) der Studie 190-201 sind in Studie 190-202 eingeschlossen worden. Aufgrund der längeren medianen Nachbeobachtungszeit der Studie 190-202 (286,0 Wochen (min; max: 0,1; 309,1) im Vergleich zu Studie 190-201 (46,3 Wochen (min; max: 0,1; 69,1), werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts der Verlängerungsstudie 190-202 in der Nutzenbewertung dargestellt.

<sup>3)</sup> Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA ergänzend zu den Zulassungsstudien bewertet.

<sup>4)</sup> Gemäß pU werden die Studien 190-203 und 190-504 ergänzend dargestellt. Beide Studien sind nicht abgeschlossen. Es liegen lediglich Zwischenanalysen vorliegen.

<sup>5)</sup> Ergänzende Darstellung im Anhang der Nutzenbewertung.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; ITT: Intention-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PASS: Post-Authorization Safety Study; PAES: Post-Authorization Efficacy Study.

#### DEM CHILD RX

Im vorherigen Verfahren zu Cerliponase alfa hielt der G-BA für die Gewinnung von weiterführenden wissenschaftlichen Erkenntnissen als Voraussetzung für eine hinreichend sichere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cerliponase alfa hinsichtlich der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) für erforderlich, dass der pU Daten für die in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelten Personen in einem klinischen Register erfasst. [24,26]

Für das aktuelle Dossier wurden Auswertungen des Registers DEM CHILD RX eingereicht. Gemäß pU spiegelt diese Patientenpopulation den deutschen Versorgungskontext wider, da in Deutschland lebende mit Cerliponase alfa behandelte Personen in dieses Register eingeschlossen wurden. In das Register wurden 52 in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelte Personen eingeschlossen. 23 dieser Personen wurden in klinischen Studien mit Cerliponase alfa behandelt, 29 Personen begannen die Behandlung mit Cerliponase alfa außerhalb von klinischen Studien. Patientencharakteristika sowie Ergebnisse für die Gesamtpopulation aller in Deutschland behandelter Personen (N = 52) bzw. der 29 Personen, die außerhalb klinischer Studien mit der Behandlung begonnenen haben, liegen nicht vor. Vom pU wurden für 24 Personen Patientencharakteristika und Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit eingereicht. Es handelt sich dabei um Personen, die die Behandlung mit Cerliponase alfa außerhalb von klinischen Studien begonnen haben und für die mindestens 2 Bewertungen der Motor/Language (ML)-Skala (kombinierte Skala Motorik/Sprache) mit Werten zwischen 1 und 6 im Abstand von mindestens 6 Monaten bis zum Datenschnitt Dezember 2020 vorlagen.

Die Studie wird im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt, da für einen Teil der in Deutschland (außerhalb von klinischen Studien) behandelten Personen keine Daten vorgelegt wurden. Auf eine Darstellung des indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator zwischen den Studien DEM CHILD RX und 190-901 NH3 wird verzichtet. Neben den in Abschnitt 2.6 aufgeführten Limitationen der indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator ist unklar, nach welchen Kriterien eine Behandlung mit Cerliponase alfa im DEM-CHILD-Register erfolgte und wie sich dies auf die externe Kontrolle 190-901 NH3 und die Studienpopulation von DEM CHILD RX auswirkte und ob dies zu systematisch voneinander abweichenden Studienpopulationen führte. Es bleibt unklar, inwieweit Personen mit eher schwereren Verläufen der Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2) in der Population der externen Kontrolle 190-901 NH3 umfasst und somit vom Erkrankungsbild stärker betroffen sind. Für Studie 190-202 wird eine mediane Beobachtungsdauer von 286,0 Wochen bzw. für Studie 190-203 141,9 Wochen angegeben. Die mediane Beobachtungsdauer für das DEM-CHILD-Register beträgt 78,0 Wochen. Somit ist die Beobachtungsdauer in der Registerstudie DEM CHILD RX kürzer als in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien.

#### Registerstudie 190-504 (PASS)

Die Registerstudie 190-504 (Post-Authorization Safety Study (PASS)) war Bestandteil der Befristungsaufgaben zur Neubewertung der Langzeiteffekte von Cerliponase alfa [24,26]. Es wurden 40 Personen aufgenommen, von denen 36 bereits vor Einschluss in die Studie mit der Behandlung begonnen haben. Die mediane Studiendauer beträgt 0,9 Jahre, wobei die Behandlungsdauer mit im Median 4,1 Jahren deutlich länger war. Daten wurden für einen überwiegenden Teil der Teilnehmenden teilweise retrospektiv erhoben. 12 Personen nahmen bereits an vorherigen klinischen Studien zum Prüfpräparat teil (Studien 190-201, 190-202, 190-203). Dies kann zu einer doppelten Berücksichtigung dieser Personen in einer der klinischen Studien und in der Registerstudie geführt haben. Aus diesen Gründen wird die Studie im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt. Die Behandlung mit Cerliponase alfa und die Erhebung von Endpunkten sollte nach lokalem Behandlungsstandard in 11 Studienzentren aus 7 Ländern erfolgen. Somit kann nicht geschlossen werden, dass die Endpunkterhebung durchweg standardisiert erfolgte.

Im Beschluss zur Befristungsverlängerung vom 04.02.2017 wird beschrieben, dass in die Studie 190-504 (PASS) die ersten deutschen Patientinnen und Patienten voraussichtlich im 1. Quartal 2021 aufgenommen werden. Der deutsche Datensatz im europäischen Register werde im DEM-CHILD-Register unter Leitung der Universität Hamburg aufgenommen. Es bleibt unklar, inwiefern Personen aus der Studie DEM CHILD RX bereits in Studie 190-504

mitumfasst sind. Zum Datenschnitt vom 26.04.2022 sind bereits 7 Personen aus Deutschland in Studie 190-504 eingeschlossen worden.

### **Zur Nutzenbewertung für Cerliponase alfa herangezogene Studien und Daten**

- Herstellerdossier zu Cerliponase alfa [7]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [19]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie 190-202 [8,9,10,11]
- Interimsstudienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie 190-203 (PAES) [14,15,16,17]

### Ergänzend im Anhang dargestellte Studien und Daten

- Analysen zum aktuellen Datenschnitt und SAP der Studie DEM CHILD RX [5,6]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie 190-901 [12,13]
- Interimsstudienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie 190-504 (PASS) [2,3,4]

## **2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien**

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Cerliponase alfa basieren auf der Zulassungsstudie 190-201, der Verlängerungsstudie 190-202 und Studie 190-203 ((Post-Authorization Efficacy Study (PAES)). Zusätzlich wurden die Studien DEM CHILD RX, 190-504 und 190-901 eingereicht. Die Studien 190-201/202 und 190-203 und die Intervention werden in den Tabellen 2–3 charakterisiert. Die Charakterisierungen der Studien DEM CHILD RX, 190-901 und 190-504 sind im Anhang zu finden.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien 190-201/202 und 190-203

Charakteristikum	Studie 190-201	Studie 190-202	Studie 190-203
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Bei Studie 190-201 handelt es sich um eine Phase-I/II-Studie – eine multizentrische, offene, einarmige Interventionsstudie, die sich in zwei Phasen gliedert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 1: Dosis-Eskalationsphase (initial 30, 100 bzw. 300 mg Cerliponase alfa ICV alle 2 Wochen über jeweils mindestens 4 Wochen).</li> <li>Phase 2: Stabile Dosierungsphase (für mindestens 48 Wochen 300 mg Cerliponase alfa ICV alle 2 Wochen).</li> </ul> <p>Aufbau der Studie (siehe Abbildung 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Screeningphase (<math>\leq 3</math> Tage)</li> <li>Operationsphase (<math>\leq 14</math> Tage)</li> <li>Dosis-Eskalationsphase (<math>\geq 4</math> Wochen je Dosis-Level: Einschluss von insgesamt 9 Personen; 30 mg (n = 3), 100 mg (n = 3), 300 mg (n = 3))</li> <li>Stabile Dosisphase 300 mg (<math>\geq 48</math> Wochen): Einschluss von 13 weiteren Personen</li> </ul> <p>Gemäß finalem SAP (Version 3, 25.03.2016) der Studie 190-201 war für die primäre Auswertung (CLN2-Bewertungsskala) ein Vergleich mit einer externen Kontrollgruppe vorgesehen.</p> <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>	<p>Bei Studie 190-202 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Extensionsstudie der Studie 190-201 zur Untersuchung der Langzeitwirkung und Sicherheit von Cerliponase alfa bei Teilnehmenden mit CLN2. Die Studiendauer sollte bis zu 240 Wochen betragen.</p> <p>Gemäß finalem SAP (Version 2, 10.03.2021) der Studie 190-202 war für die primäre Auswertung (CLN2-Bewertungsskala) ein Vergleich mit einer externen Kontrollgruppe vorgesehen.</p> <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>	<p>Offene, einarmige prospektive Phase-II-Interventionsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und des Krankheitsverlaufs bei pädiatrischen Teilnehmenden &lt; 18 Jahren mit CLN2-Erkrankung.</p> <p>Die geplante Behandlungsdauer beträgt 144 Wochen.</p> <p>Gemäß dem finalen SAP (Version 1, 25.06.2020) war für die primäre Auswertung (CLN2-Bewertungsskala) ein Vergleich mit einer externen Kontrollgruppe vorgesehen.</p> <p>Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.</p>

Charakteristikum	Studie 190-201	Studie 190-202	Studie 190-203
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesicherte CLN2-Diagnose (TPP1-Enzymaktivität im Blut und CLN2-Genanalyse).</li> <li>• Leichte bis mittelschwere Erkrankung (Score von 3 bis 6 auf der modifizierten ML-Skala und Score von mindestens 1 in jeder der beiden Domänen).</li> <li>• Fähigkeit, an den protokoll-spezifischen Untersuchungen teilzunehmen.</li> <li>• Krampfanfälle und begleitende Anti-Epileptika aus Sicht des ärztlichen Prüfpersonals stabil.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &lt; 3 oder ≥ 16 Jahre zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.</li> <li>• Andere, neurologische Erbkrankheit wie z. B. andere NCL oder nicht mit CLN2 in Zusammenhang stehende Krampfanfälle (Einschluss von Personen mit Fieberkrämpfen möglich).</li> <li>• Andere neurologische Erkrankung vor Studieneinschluss, die zum Verlust kognitiver Fähigkeiten geführt haben könnte (z. B. Trauma, Meningitis, Blutung).</li> <li>• Unterstützende Beatlungsmaßnahmen ausgenommen nicht invasive Maßnahmen in der Nacht.</li> <li>• Vorausgegangene Stammzell- oder Gentherapie oder ERT zur Behandlung der CLN2.</li> </ul>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b> Abschluss der Studie 190-201 (48 Wochen).</p> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abfall des ML-Scores um ≥ 3 Punkte während Studie 190-201 (Baseline bis zur letzten Visite) und die Patientin / der Patient profitiert nach Ansicht ärztlichen Prüfpersonals nicht von der Therapie.</li> <li>• ML-Score von Null.</li> <li>• Möglicherweise schlechte Compliance oder hohes Risiko eines Studienabbruchs aus Sicht des ärztlichen Prüfpersonals.</li> </ul>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesicherte CLN2-Diagnose durch Bestimmung der TPP1-Aktivität (Trockenblut) in Fibroblasten und Leukozyten, die zum Zeitpunkt des Screenings zur Verfügung standen.</li> <li>• Ein Score von 3 bis 6 auf der modifizierten ML-Skala.</li> <li>• &lt; 18 Jahre.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere, neurologische Erbkrankheit wie z. B. andere NCL oder nicht mit CLN2 in Zusammenhang stehende Krampfanfälle (Einschluss von Personen mit Fieberkrämpfen möglich).</li> <li>• Andere neurologische Erkrankung vor Studieneinschluss, die zum Verlust kognitiver Fähigkeiten geführt haben könnte (z. B. Trauma, Meningitis, Blutung) oder die Bewertung der Krankheit (Autismus) vor dem Screening beeinträchtigt hat.</li> <li>• Perkutane Verabreichung einer Ernährungs-sonde vor der Aufnahme in die Studie.</li> <li>• Behandlung mit Stammzellen, Gentherapie oder ERT.</li> <li>• Kontraindikationen für neurochirurgische Eingriffe (z. B. angeborene Herzerkrankung, schwere Atmungsstörungen oder Gerinnungsanomalien).</li> </ul>

Charakteristikum	Studie 190-201	Studie 190-202	Studie 190-203
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikationen für einen neurochirurgischen Eingriff (z. B. angeborener Herzfehler, schwere respiratorische Insuffizienz oder Gerinnungsstörung).</li> <li>• Kontraindikationen für ein MRT.</li> <li>• Generalisierter, konvulsiver Status epilepticus innerhalb von 4 Wochen vor der ersten, geplanten Dosis (klinische und nicht nur EEG-basierte Diagnose).</li> <li>• Schwere Infektion (z. B. Pneumonie, Pyelonephritis oder Meningitis) vor der ersten, geplanten Dosis (evtl. späterer Einschluss).</li> <li>• Risiko ICV-bedingter Komplikationen wie z. B. Hydrozephalus oder Ventrikel-Shunt.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikationen für MRT-Scans (z. B. Herzschrittmacher, Metallfragmente oder Chips im Auge, Aneurysma-Clip im Gehirn).</li> <li>• Generalisierter motorischer Status epilepticus innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis.</li> <li>• Schwere Infektion (z. B. Lungenentzündung, Pyelonephritis oder Meningitis) innerhalb von 4 Wochen vor Verabreichen der ersten Dosis (die Einschreibung kann verschoben werden).</li> <li>• Vorhandensein einer ventrikulären Anomalie (Hydrozephalus, Fehlbildung).</li> <li>• Vorhandensein eines ventrikulären Shunts.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gescreent: k. A.</li> <li>• Eingeschlossen: N = 24</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gescreent: nicht relevant (alle Personen, die Studie 190-201 abgeschlossen haben)</li> <li>• Eingeschlossen: N = 23</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gescreent gesamt: N = 14</li> <li>• Eingeschlossen: N = 14</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b> 5 Studienzentren in 4 Ländern: Deutschland, UK, USA, Italien.</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss erste Person: 13.09.2013</li> <li>• Letzte Visite letzte Person: 30.11.2015</li> </ul> <p><b>Datenschnitte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsdatenschnitte: September 2014 und Januar 2015</li> <li>• Finaler Datenschnitt: 30.11.2015</li> </ul>	<p><b>Studienzentren</b> 4 Studienzentren in 4 Ländern: Deutschland, UK, USA, Italien.</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss erste Person: 02.02.2015</li> <li>• Letzte Visite letzte Person: 10.12.2020</li> </ul> <p><b>Datenschnitte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsdatenschnitt 1: 15.10.2015</li> <li>• Interimsdatenschnitt 2: 03.06.2016</li> <li>• Interimsdatenschnitt 3: 01.11.2016</li> <li>• Interimsdatenschnitt 4: 26.04.2018</li> </ul>	<p><b>Studienzentren</b> 4 Studienzentren in 4 Ländern: Deutschland, UK, USA, Italien.</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: 22.01.2016</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite bis Interimsdatenschnitt: 26.04.2020</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite bis zum letzten Datenschnitt: k. A.</li> </ul> <p><b>Datenschnitte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsdatenschnitt 1: 05.08.2019</li> </ul>



Charakteristikum	Studie 190-201	Studie 190-202	Studie 190-203
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsdatenschnitt 5: 26.04.2019</li> <li>• Finaler Datenschnitt: 10.12.2020</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsdatenschnitt 2: 26.04.2020 (indirekter Vergleich)</li> <li>• Interimsdatenschnitt 3: 26.04.2021 (angefragt durch FDA: nur SUE)</li> </ul>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit von Cerliponase alfa.</li> <li>• Wirksamkeit von Cerliponase alfa nach 12 Monaten verglichen mit einer unbehandelten externen Kontrollgruppe (gemessen mittels modifizierter CLN2-ML-Skala)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effekt der Behandlung auf die Gehirnatrophy mittels MRT verglichen mit einer unbehandelten externen Kontrollgruppe nach 12 Monaten.</li> <li>• PK nach Einmal- und Mehrfachgabe (CSF und Plasma).</li> <li>• Immunogenizität (CSF, Plasma).</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsspezifische CSF- und Plasma-Biomarker.</li> <li>• Dokumentation altersgerechter Entwicklungsstufen (Denver II).</li> <li>• Lebensqualität (PedsQL, CLN2-QoL).</li> </ul>	<p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeitsicherheit von Cerliponase alfa.</li> <li>• Änderungen in ML/HML-Skala von Cerliponase alfa im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung quantitativer Parameter im MRT.</li> <li>• Änderung des krankheitsspezifischen CLN2-Gesamtscores.</li> <li>• Lebensqualität (PedsQL, CLN2-QoL, EQ-5D-5L).</li> </ul> <p><b>Explorative Studienziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen altersgemäßer Entwicklungsschritte (Denver II).</li> <li>• Sehschärfe.</li> <li>• Einfluss der Behandlung auf krankheitsspezifische Biomarker in CSF oder Plasma.</li> </ul> <p><b>UE von besonderem Interesse</b></p>	<p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeitsicherheit.</li> <li>• Verzögerung der Krankheitsprogression erhoben mittels CLN2-ML-Skala.</li> <li>• Immunogenität im cerebrospinalen Raum und Serum.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte (gemäß Interims-CSR 16.10.2020)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK in CSF und Serum.</li> <li>• Kraniales MRT.</li> <li>• Modifizierte CLN2-Skala (MLV und MLVS)</li> <li>• Zeit bis zur Manifestation der Krankheit bei asymptomatischen Patienten.</li> </ul> <p><b>Sonstige Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen altersgemäßer Entwicklungsschritte.</li> <li>• Bewertung nicht normaler unwillkürlicher Bewegungsabläufe mittels mUBDRS-Movement.</li> <li>• Beurteilung der Netzhautanatomie durch optische Kohärenztomographie.</li> <li>• Beginn, Art und Häufigkeit von Krampfanfällen.</li> <li>• Veränderung der Anfallsaktivität.</li> <li>• EEG.</li> </ul>

Charakteristikum	Studie 190-201	Studie 190-202	Studie 190-203
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einsatz antiepileptischer Medikation.</li> <li>• Lebensqualität: PedsQL-Kernmodul und „Family Impact Module“, CLN2-QoL).</li> <li>• Bewertung von Veränderungen der Sehschärfe.</li> <li>• Krankheitsspezifischer Biomarker in CSF und Blut.</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>A priori gemäß SAP (Version 3.0, 25.03.2016) optionale Analysen für Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufiger Genotyp (insbesondere c.622C&gt;T- und c.509-1G&gt;C-Mutationen).</li> <li>• Demographische Merkmale.</li> <li>• Studienzentrum oder geographische Region.</li> <li>• Verschiedene Behandlungsintervalle (z. B. gesamtes Dosisintervall, nach Einleitung der 300mg-Dosis, während der stabilen Dosisphase oder nach einer bestimmten Wirkstoffexposition: 90 Tage oder 1.000 mg des Prüfpräparats).</li> </ul>	<p>Gemäß SAP v2.0 (10.03.2021) a priori definiert für optionale Analyse der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufiger Genotyp (insbes. c.622C&gt;T- und c.509-1G&gt;C-Mutationen).</li> <li>• Demographische Merkmale.</li> <li>• Studienzentrum o. geographische Region.</li> <li>• Verschiedene Behandlungsintervalle (z. B. gesamtes Dosisintervall, nach Einleitung der 300mg-Dosis, während der stabilen Dosisphase oder nach einer bestimmten Wirkstoffexposition, wie 90 Tage oder 1.000 mg des Prüfpräparats).</li> </ul> <p>Im Dossier post hoc definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter zu Baseline (<math>\leq 48</math>, <math>&gt; 48</math> Monate).</li> <li>• Geschlecht.</li> <li>• Region (Deutschland vs. andere).</li> </ul>	<p>Gemäß SAP v1.0 (25.06.2020) a priori definiert für Wirksamkeitsendpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitssymptomatik (ML &lt; 6: symptomatisch; ML = asymptomatisch).</li> </ul>

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; CLN2-QoL: CLN2-spezifische Lebensqualität; CSF: Cerebrospinal Fluid; CSR: Clinical Study Report; EEG: Elektroenzephalogramm; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; ERT: Enzymersatztherapie; FDA: U. S. Food and Drug Administration; HML: Hamburg Motor/Language; ICV: intrazerebroventrikulär; k. A.: keine Angabe; ML: Motor/Language; MRT: Magnetresonanztomographie; mUBDRS-Movement: modified Unified Batten Disease Rating Scale – Involuntary Movement Scale; NCL: Neuronale Ceroid-Lipofuszinose; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PK: Pharmakokinetik; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPP1: Tripeptidyl-Peptidase 1; UE: Unerwünschtes Ereignis.

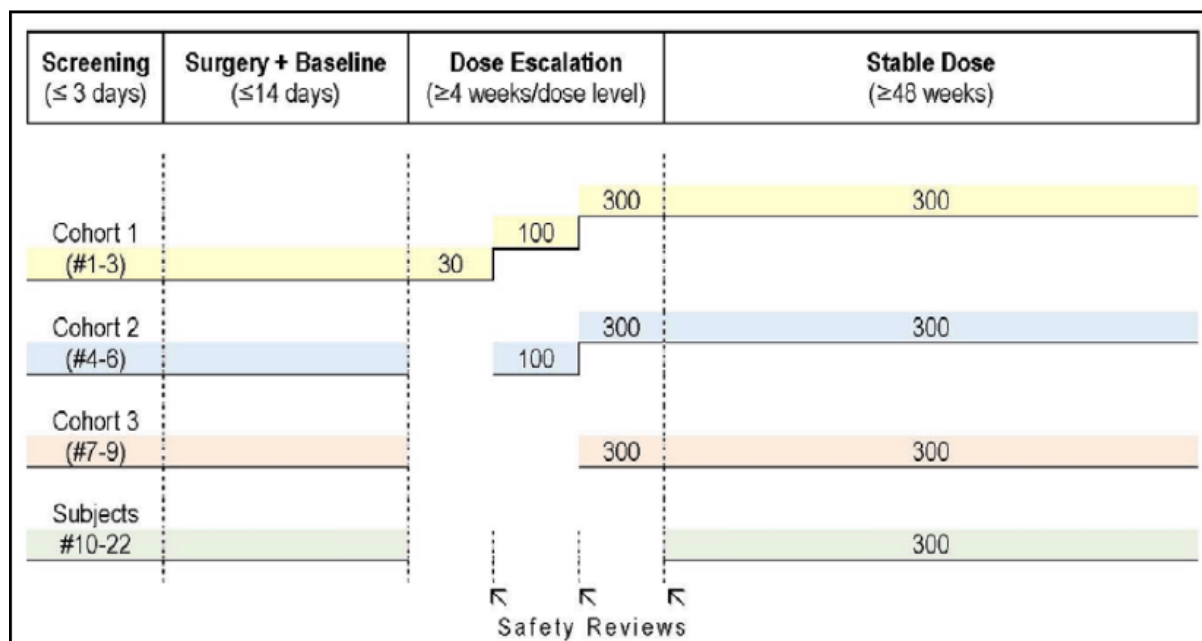


Abbildung 1: Studienablauf der Studie 190-201 [7]

### Studie 190-201

Es wurden 5 Änderungen des Originalprotokolls vom 07.03.2013 vorgenommen, wobei Amendment 3 erst nach Einschluss der/des ersten Teilnehmenden (13.09.2013) wirksam wurde.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 190-201

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 3 07.07.2014 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen von Videoaufnahmen aller Erhebungen der ML-Skala zur Überprüfung und Ergänzung der klinischen Daten.</li> <li>• Spezifizierung der Dauer der stationären Überwachung der Patientinnen und Patienten nach Implantation des ICV-Zugangs, der ersten Dosis und bei Dosiserhöhung (48 Stunden, davon 24 Stunden in der pädiatrischen Intensivstation); die regelmäßige Überwachung der Studie machte diese Änderung erforderlich.</li> <li>• Klarstellung, dass alle Screening-Untersuchungen innerhalb von ≤ 3 Tagen vor der Operation (ICV) abgeschlossen sein müssen.</li> </ul>
Amendment 5 07.05.2013 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	Engmaschige stationäre Überwachung der Patientinnen und Patienten über bis zu 48 Stunden während der stabilen Dosierung.

Abkürzungen: ICV: intrazerebroventrikulär; k. A.: keine Angabe; ML: Motor/Language.

### Studie 190-202

Es wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 03.10.2014 vorgenommen, wobei Amendment 1 nach Einschluss der/des ersten Teilnehmenden (02.02.2015) wirksam wurden.

*Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 190-202*

<b>Amendment</b>	<b>Wesentliche Änderungen</b>
Amendment 4 17.03.2017 (Anzahl der bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Kardiovaskuläre UE und EKG-UE wurden als UE von besonderem Interesse hinzugefügt.
Amendment 6 17.12.2018 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Erhebung der CLN2-Skala in Zusammenhang mit UE wurde bei der Nachbeobachtungsvisite zu Woche 4 (Sicherheit des ICV-Zugangs) und der Visite zu Monat 6 bei Studienende bzw. Abbruch der Therapie durchgeführt.</li> <li>• Zusätzliche ophthalmologische Untersuchung/Sehschärfenbestimmung alle 12 Wochen und optische Kohärenz-Tomographie alle 24 Wochen, um zusätzliche Daten zur Ergänzung der Visus-Domäne der CLN2-Bewertungsskala zu ergänzen.</li> <li>• Der EQ-5D-5L-Fragebogen wurde als Endpunkt entfernt, um die Belastung in der Studie zu verringern.</li> <li>• Gemäß Modul 4: Die Abbruchkriterien wurden dahingehend präzisiert, dass die Behandlung von Personen mit einer Punktzahl von 0 in den kombinierten motorischen und sprachlichen Domänen der CLN2-Bewertungsskala bei zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen abgebrochen wird.</li> </ul>

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; ICV: intrazerebroventrikulär; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Studie 190-203

Es wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 23.10.2015 vorgenommen, wobei Änderungen zum US-spezifischen Protokoll (27.04.2016) bzw. zu Amendment 1 (31.01.2017) nach Einschluss der/des ersten Teilnehmenden (22.01.2016) wirksam wurden.

*Tabelle 5: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 190-203*

<b>Amendment</b>	<b>Wesentliche Änderungen</b>
<u>Amendment USA</u> 27.04.2016 (Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernen des Einschlusskriteriums, dass ein Gesamtwert der ML-Skala von 3 bis 6 zum Einschluss erforderlich sei.</li> <li>• Entfernen des Ausschlusskriterium, dass andere neurologische Erkrankungen, die vor dem Screening einen kognitiven Rückgang verursacht haben können (z. B. Trauma, Meningitis, Blutung) oder die Krankheitsbewertung beeinträchtigen (z. B. Autismus), zu einem Ausschluss führen.</li> </ul> <p>Es handelt sich um eine länderspezifische Änderung, die aus ethischen Gründen die Behandlung eines Patienten mit Autismus sicherstellen sollte.</p>
Amendment 1 31.01.2017 (Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Einschlusskriteriums von „Alter &gt; 1 Jahr“ zu „Alter &lt; 18 Jahre“.</li> <li>• Entfernen (auf Wunsch der EMA) des Einschlusskriteriums, dass Personen an der Studie teilnehmen sollen, die mindestens ein Geschwisterkind mit bestätigter CLN2-Erkrankung haben und Teilnahme an Studie 190-201.</li> </ul>

Amendment	Wesentliche Änderungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Festlegung, dass 5 Personen einen ML-Score <math>\geq 5</math> Punkten und 5 einen ML-Score <math>&lt; 5</math> Punkten aufweisen sollen, um eine gleiche Anzahl von Teilnehmenden mit milder und mittelschwerer CLN2-Erkrankung zu rekrutieren.</li> <li>• Die Dosierung wurde dem Alter der Studienteilnehmenden angepasst. Es wurde hinzugefügt, dass bei Personen <math>&lt; 2</math> Jahren die Dosierung vom Sponsor in Absprache mit dem ärztlichen Prüfpersonal und dem medizinischen Betreuer auf der Grundlage einer Pharmakokinetik-Analyse angepasst werden kann.</li> <li>• Einfügen eines explorativen Wirksamkeitsendpunkt: Anfallsaktivität und antiepileptische Behandlung zu Studienbeginn und alle 12 Wochen. Die Analyse dieser explorativen Endpunkte wurde hinzugefügt, um die Wirkung von Cerliponase alfa auf Krampfanfälle besser zu verstehen.</li> <li>• Erhebung des Endpunkts CLN2-Krankheitsbewertungsskala alle 4 Wochen anstelle alle 12 Wochen. Die vollständige Hamburger CLN2-Skala (Motorik, Sprache, Sehvermögen und Krampfanfälle) wird bei jeder Bewertung eingesetzt. Die Bewertungen der Ratingskala werden alle 12 Wochen auf Video aufgezeichnet.</li> </ul>
Amendment 2 17.05.2017 (Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen: k. A.)	Kardiovaskuläre und EKG-Ereignisse wurden als UE von besonderem Interesse definiert.
Amendment 3 05.05.2017 (Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen: k. A.)	Ergänzung, dass mindestens 5 Personen mit einem Alter $< 2$ Jahre eingeschlossen werden müssen.
Amendment 4 20.10.2017 (Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Studiendauer von zuvor 96 auf insgesamt 144 Wochen.</li> <li>• Der Untersuchungsplan wurde überarbeitet, um die Studienverfahren anzugeben, die von Woche 96 bis 144 durchgeführt werden.</li> <li>• Die Häufigkeit der vollständigen körperlichen Untersuchung wurde von alle 24 Wochen auf alle 48 Wochen geändert, um die Belastung für die Probanden zu verringern. Die Häufigkeit der kurzen körperlichen Untersuchung bleibt unverändert (alle 2 Wochen).</li> </ul>
Amendment 5 17.12.2018 (Anzahl bis dahin eingeschlossener Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung der Lebensqualität mittels IT-QoL-97 und EQ-5D-5L wurde aus dem Studienprotokoll entfernt, da andere Fragebögen zur Lebensqualität für die Patientenpopulation relevanter sein könnten.</li> <li>• Die Bewertung der CLN2-Skala wurde bei der 4-wöchigen Nachuntersuchung des ICV-Zugangs und der 6-monatigen Nachuntersuchung zur Sicherheit hinzugefügt, um festzustellen, ob es funktionelle Veränderungen im Zusammenhang mit gemeldeten UE gab.</li> <li>• Größe und Körpergewicht werden alle 24 Wochen, vorher 48 Wochen, erhoben, um eine zusätzliche Überwachung der Wachstumsfortschritte zu ermöglichen.</li> </ul>

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; ICV: intrazerebroventrikulär; IT-QoL-97: Infant Toddler Quality of Life Questionnaire 97 Items; k. A.: keine Angabe; ML: Motor/Language; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention Cerliponase alfa

Intervention
<p><b>Studie 190-201</b></p> <p><u>Dosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil 1: Dosis-Eskalation mit Startdosis von 30, 100 oder 300 mg (siehe Darreichungsbedingungen) alle 2 Wochen für mindestens 4 Wochen.</li> <li>• Teil 2: Stabile Dosis mit 300 mg Cerliponase alfa alle 2 Wochen für mindestens 48 Wochen.</li> </ul> <p><u>Darreichungsform</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICV-Infusion; hierfür wurde den Patientinnen und Patienten ein ICV-Reservoir und eine ICV-Kanüle chirurgisch implantiert.</li> <li>• Cerliponase alfa wurde alle zwei Wochen jeweils morgens, nachdem die Patientinnen und Patienten mindestens zwei Stunden gefastet hatten, ICV verabreicht.</li> </ul> <p><u>Darreichungsbedingungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Dosisescalation (30 auf 100 mg bzw. 100 auf 300 mg) fand erst statt, nachdem Auswertungen bei der mit der jeweils niedrigeren Dosis behandelten Kohorte vorlagen; das unabhängige Datenkontrollkomitee entschied auf Basis der Sicherheitsdaten über die Dosis-Eskalationen.</li> <li>• Das Prüfpräparat durfte nur durch qualifiziertes Krankenhauspersonal verabreicht werden. Die Patienten erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder der Rücknahme der Einverständniserklärung.</li> </ul> <p><b>Studie 190-202</b></p> <p><u>Dosis:</u> Stabile Dosis von Cerliponase alfa 300 mg alle 2 Wochen.</p> <p><u>Darreichungsform:</u> ICV-Infusion.</p> <p><u>Darreichungsform, Darreichungsbedingungen und Hinweise/ Safety Monitoring:</u> Entsprechen der Beschreibung der Studie 190-201 (siehe oben).</p> <p><b>Studie 190-203</b></p> <p><u>Dosis:</u> Cerliponase alfa alle 2 Wochen ICV-appliziert mit altersabhängiger Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 6 Monate: 100 mg.</li> <li>• 6 Monate bis &lt; 1 Jahr 150 mg.</li> <li>• 1 bis &lt; 2 Jahre: 200 mg in den ersten 4 Behandlungen, 300 mg für alle weiteren Behandlungen.</li> <li>• ≥ 2 Jahre: 300 mg.</li> </ul> <p><u>Darreichungsform:</u> Zur ICV-Verabreichung von Cerliponase alfa wurden den Patienten ein ICV-Reservoir und eine ICV-Kanüle chirurgisch implantiert. Die erste Dosis Cerliponase alfa erfolgt 14–28 Tage nach Implantation des ICV-Zugangs.</p> <p><u>Darreichungsbedingungen:</u> Vor jeder Cerliponase-alfa-Infusion wurden die Patienten stationär aufgenommen und während und nach den Infusionen engmaschig überwacht.</p> <p><u>Hinweise / Safety Monitoring</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Auftreten schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem oder Stridor soll die Infusion abgebrochen werden.</li> <li>• Falls ein UE im Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet wird, kann die Infusion abgebrochen oder die Infusionsrate herabgesetzt werden oder eine Gabe von Antihistamin, Sauerstoff, Flüssigkeit oder Steroiden erfolgen. Falls die Infusion nach einer Unterbrechung fortgesetzt wird, sollte die initiale Infusionsgeschwindigkeit ca. die Hälfte der Geschwindigkeit betragen, bei der die Reaktion auftrat.</li> <li>• Das ärztliche Prüfpersonal kann die Patienten nach eigenem Ermessen mit einer altersgerechten Dosis eines Antihistaminikums (und falls erforderlich eines Antipyretikums) vorbehandeln.</li> <li>• Dem Alter entsprechende Sedativa konnten vor den Infusionen entsprechend der üblichen Praxis verabreicht werden.</li> </ul>

Abkürzungen: ICV: intrazerebroventrikulär; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 7 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 7: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		190-201/202	190-203 (PAES)	
Todesfälle <sup>1)</sup>	Mortalität	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Ja
CLN2-Bewertungsskala ML-Skala <sup>4)</sup> MLV und MLVS-Score Manifestation der Erkrankung bei asymptomatischen Personen	Morbidität	Ja <sup>5)</sup>	Ja <sup>6)</sup>	Ja
Denver II		Ja	Ja	Ergänzend
EQ-5D-5L EQ-5D-VAS		Ja <sup>7)</sup> Ja <sup>7)</sup>	Ja <sup>8)</sup> Ja <sup>8)</sup>	Nein Ja
PedsQL		Ja	Ja	Ja
PedsQL – Family Impact Module	Lebensqualität	Ja	Ja	Nein
CLN2-QoL		Ja	Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja <sup>9)</sup>	Ja <sup>9)</sup>	Ja

<sup>1)</sup> Für Studie 190-201/202 wurde ein indirekter Vergleich mit Studie 190-901 durchgeführt.

<sup>2)</sup> Es war eine Erhebung der Todesfälle über die Sicherheit vorgesehen. Gesamtüberleben wurde als explorativer Endpunkt erhoben.

<sup>3)</sup> Todesfälle wurden über die Sicherheit erhoben. Eine Analyse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ war für den Interimsdatenschnitt nicht vorgesehen.

<sup>4)</sup> Für die Studien 190-201/202 und 190-203 wurde ein indirekter Vergleich mit Studie 190-901 durchgeführt.

<sup>5)</sup> Primärer Endpunkt in Studie 190-202 definiert als Veränderung in der ML/HML-Skala (Zeit bis zur Krankheitsprogression) von Cerliponase alfa (finaler Datenschnitt: 10.12.2020) im Vergleich zu einer unbehandelten externen Kontrolle (190-901 NH3, Datenschnitt: Februar 2021).

<sup>6)</sup> Primärer Endpunkt definiert als Progressionsrate. Die mittlere Abnahme des ML/HML-Scores skaliert auf 48 Wochen von Cerliponase alfa (Interimsdatenschnitt: 26.04.2020) im Vergleich zu einer unbehandelten externen Kontrolle (190-901 NH2, Datenschnitt: August 2016).

<sup>7)</sup> Es war vorgesehen den Endpunkt erst ab Studie 190-202 zu erheben. Der Endpunkt wurde im Studienverlauf mit dem Studienprotokoll-Amendment 6 vom 17.12.2018 aus der Studie entfernt. Es liegen Ergebnisse nur individuell für die Teilnehmenden vor.

<sup>8)</sup> Das initiale Studienprotokoll sah eine Erhebung des Endpunkts vor. Jedoch wurde der Endpunkt mit Amendment 5 vom 17.12.2018 aus der Studie entfernt. Es liegen keine Ergebnisse vor.

<sup>9)</sup> Der Endpunkt war als primärer Endpunkt definiert.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; CLN2-QoL: CLN2-spezifischen Lebensqualität; MLVS: Motor/Language/Vision/Seizures; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimension; HML: Hamburg Motor/Language; ML: Motor/Language; PAES: Post-Authorization Efficacy Study; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

### 2.3.1 Mortalität

#### Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Todesfälle wurden laut Studienprotokoll in den Studien 190-201/202 und 190-203 als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfasst. Der Erfassungszeitraum begann mit der Einverständniserklärung und endete mit dem Abschluss der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit bzw. mit dem Einschluss des Patienten in eine andere Studie oder Register. Falls die Studie für eine Person vorzeitig abgebrochen wurde, fand die letzte Erfassung für diese Person an der letzten durchgeführten Studienvisite statt.

In der Zeit zwischen der Einverständniserklärung und der Implantation des intrazerebroventrikulären (ICV) Ports wurden nur SUE erfasst, die im Zusammenhang mit protokollbedingten Eingriffen stehen. Nach Implantation des ICV-Ports wurden alle SUE erfasst.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung wird als nachvollziehbar angesehen.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

#### Validität

Die Erhebung von Todesfällen wird in den Studien 190-201/202 und 190-203 bis zum Studienende bzw. Datenschnitt als valide angesehen.

### 2.3.2 Morbidität

#### CLN2-Bewertungsskala

Die Endpunkte „ML-Skala“ sowie „Manifestation der Erkrankung bei asymptomatischen Personen“ werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt und die MLVS-Skala ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

##### CLN2-Bewertungsskala

Sowohl die ursprüngliche Hamburg-Motor/Language (HML)-Skala (erhoben in Studie 190-901) als auch die geringfügig modifizierte Motor/Language (ML)-Skala (Gesamtscore: 0–6 Punkte) umfassen 2 Domänen („Motorische Fähigkeiten“ und „Sprachvermögen“) der 4 Domänen der MLVS-Gesamtskala (kombinierte Skala Motorik (M) / Sprache (L) / Sehvermögen (V) / Krampfanfälle (S)). „Motorische Fähigkeiten“ und „Sprachvermögen“ werden auf einer 4-Punkte-Skala bewertet (0–3 Punkte), wobei die einzelnen Abstufungen innerhalb beider Domänen normale Fähigkeiten (3 Punkte) bis hin zum vollständigen Funktionsverlust (0 Punkte) beschreiben.

Die modifizierte MLV-Skala (0–9 Punkte) besteht aus den 3 Domänen „Motorische Fähigkeiten“, „Sprachvermögen“ und „Sehvermögen“ und die modifizierte MLVS-Skala (0–12 Punkte) besteht aus den 4 Domänen: „Motorische Fähigkeiten“, „Sprachvermögen“, „Sehvermögen“ und „Krampfanfälle“. Diese Domänen werden durch das ärztliche Prüfpersonal erhoben. Ausgewertet wurden diese Skalen gemäß Studienbericht als Veränderung zum (300mg-)Baseline-Wert.



### ML/HML-Skala

Eine Gegenüberstellung der beiden vom pU als primär relevant für die Bewertung der Wirksamkeit eingestuften Domänen („Motorische Fähigkeiten“ und „Sprachvermögen“) der ursprünglichen HML-Skala und der modifizierten ML-Skala ist nachfolgend in Abbildung 2 dargestellt.

Domäne	Score	HML-Skala [3]	ML-Skala [28, 37, 38]
Motorische Fähigkeiten (M)	3	Geht normal <sup>1</sup>	Weitgehend normaler Gang. Keine auffällige Ataxie, keine krankheitsbedingten Stürze.
	2	Häufige Stürze, offensichtliche Ungeschicklichkeit	Selbständiges Gehen, gekennzeichnet durch die Fähigkeit, $\geq 10$ Schritte ohne Hilfe zu gehen. Offensichtliche Unsicherheit und gelegentliche Stürze
	1	Kein Gehen ohne Hilfe oder nur Krabbeln	Benötigt externe Hilfe zum Gehen oder kann nur Kriechen
	0	Immobil, meist bettlägerig	Kann nicht länger gehen oder kriechen
Sprachvermögen (L)	3	Normal (individuell beste Leistung) <sup>2</sup>	Augenscheinlich normale Sprache. Verständlich und weitgehend altersadäquat. Noch keine Verschlechterung festzustellen.
	2	Erkennbar von der Norm abweichend	Sprache hat sich verschlechtert, von der Norm abweichend (schlechter als die individuell beste Leistung) <sup>3</sup>
	1	Schwer verständlich	Schwer verständlich. Nur wenige verständliche Worte.
	0	Unverständlich oder keine Sprache	Keine verständlichen Worte oder Vokalisation

M: Motor. L: Language. ML: Motor-Language. HML: Hamburg 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 die Sprache erkennbar schlechter wurde, wurde ein Score von 2 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.

Abbildung 2: Vergleich der HML-Skala (Studie 190-901) und der ML-Skala in den Domänen „Motorische Fähigkeiten“ und „Sprachvermögen“ [7]

### Domänen „Sehvermögen“ und „Krampfanfälle“

- Sehvermögen/Visusverlust (V)
  - 3 Punkte: Erkennt ein gewünschtes Objekt, greift nach diesem.
  - 2 Punkte: Unkoordiniertes Greifen nach Objekten.
  - 1 Punkt: Reagiert auf Licht.
  - 0 Punkte: Keine Reaktion auf visuelle Reize.
- Krampfanfälle (Grand mal) (S)
  - 3 Punkte: Keine Krampfanfälle in drei Monaten.
  - 2 Punkte: Ein bis zwei Krampfanfälle in drei Monaten.
  - 1 Punkt: Ein Krampfanfall pro Monat.
  - 0 Punkte: Mehr als ein Krampfanfall pro Monat.

### Manifestation der Erkrankung bei asymptomatischen Personen

In Studie 190-203 wurden u. a. asymptomatische Personen eingeschlossen (MLVS-Score von 12 Punkten). Für diese Personen wurde die Zeit bis zur Krankheitsmanifestation, definiert als erster irreversibler Rückgang des MLVS/HMLVS-Scores um einen Punkt, ausgewertet. Eine Manifestation der Erkrankung wird definiert als ein Punkteverlust auf einer der Einzelskalen der MLVS-Skala (entsprechend dem ersten MLVS-Score < 12), der an 2 Messungen, die mindestens 22 Tage auseinander liegen, bestehen bleibt. Die Zeit bis zur Manifestation der Erkrankung wird gemessen von Baseline bis zur ersten Messung, die einen Punkteverlust verzeichnet. Die Auswertung wurde für den indirekten Vergleich der Studie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2 mittels 1:3-Matching (3 Kriterien) vorgenommen.

### Standardisierung der Bewertungen (Studien 190-201/202 und 190-203)

Die Erhebung erfolgte anhand eines Manuals, das Vorgaben zur standardisierten Erhebung beinhaltet, inklusive Training und Überwachung der Studienzentren. Die Bewertung der Skala erfolgt durch sogenannte „Rater“ (nachfolgend als Prüfer bezeichnet), die vor Studienbeginn ein Training absolvieren müssen, um eine möglichst standardisierte Erhebung und Bewertung der Ergebnisse in Übereinstimmung mit dem Manual während der Studie zu gewährleisten. Die Bewertungen sollten dabei vor Applikation der Infusion bzw. Studienuntersuchung (MRT-Untersuchung sowie Blut- und CSF-Probenentnahme) stattfinden. Die Eltern und/oder Betreuungspersonen der Patientinnen und Patienten sollten möglichst während des gesamten Tests und nicht nur während der Interviews anwesend sein. Die Tests sollten in der Muttersprache des Kindes erfolgen, falls erforderlich wurde eine Dolmetscherin / ein Dolmetscher eingesetzt. Alle Tests wurden mittels Videokamera aufgezeichnet. Zusätzlich zu den klinischen Bewertungen durch das ärztliche Prüfpersonal wurden die Eltern/Betreuungspersonen zu Gehfähigkeit, Sprache, Sehvermögen, anomale unwillkürliche Bewegungen und Ernährung des Kindes befragt.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Unter Berücksichtigung des natürlichen Krankheitsverlaufs bei Patientinnen und Patienten mit bestätigter CLN2-Erkrankung werden die über die Hamburger bzw. modifizierten MLVS-Skala erhobenen Domänen zu Motorik, Sprachvermögen, Sehvermögen und Krampfanfällen als patientenrelevant angesehen.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Der Endpunkt „ML/HML-Skala“ bzw. die adaptierte ML-Skala wurde anhand 24 Personen mit dem Krankheitsbild CLN2 validiert [35,36].

Die Validität des Endpunkts „ML/HML-Skala“ wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Cerliponase alfa bereits bewertet.

Die Daten und Angaben der Studie entsprechen nicht einer separaten und unabhängigen Validitätsuntersuchung, d. h. einer Überprüfung außerhalb der (pivotalen) Studie zur Evaluation von Therapieeffekten [35,36]. Eine methodisch adäquate Validierung des Instruments liegt nur eingeschränkt vor. Deshalb ist eine eindeutige und abschließende Bewertung nicht möglich.

Die ML-Skala kann jedoch als etabliertes Instrument in der Patientenpopulation gesehen werden. Die Reliabilität scheint aufgrund der vorliegenden Angaben gegeben. Die Hinweise zur Abschätzung einer Inhaltsvalidität erscheinen für die modifizierte und originale ML-Skala

plausibel und unter Berücksichtigung der beschriebenen methodischen Einschränkungen akzeptabel.

Für die anderen beiden Domänen („Sehvermögen“ und „Krampfanfälle“) bzw. für die (H)MLV- und (H)MLVS-Gesamtskalen fehlen Angaben zum Entwicklungs- und Validierungsprozess, sodass hinsichtlich der Validität keine Einschätzung möglich ist.

Es wird nur die ML-Skala in der Nutzenbewertung für die einarmigen Studien 190-201/202 und 190-203 dargestellt. Aufgrund unklarer Validität, jedoch gegebener Patientenrelevanz, werden die MLV- bzw. MLVS-Skala und die Auswertung zur Manifestation der Erkrankung bei asymptomatischen Personen ergänzend für die einarmige Studie 190-203 dargestellt.

## **Denver II**

Der Endpunkt „Denver II“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Die Entwicklungsskala Denver II wurde in Studie 190-201/202 und wird derzeit in Studie 190-203 erhoben. Die Erfassung in Studie 190-203 erfolgt analog zu Studie 190-201/202.

Die Erhebung des Endpunkts war zu den Visiten stets vor einem MRT bzw. vor Probenentnahmen vorgesehen.

Die Skala dient dazu, die Entwicklung von Kindern im Alter  $\leq 6$  Jahren zu dokumentieren. Es werden 4 verschiedene Funktionen gemessen:

- Persönliche soziale Funktionen (z. B. Lächeln)
- Feinmotorik (z. B. Greifen und Malen)
- Sprache (z. B. Kombination von Wörtern)
- Grobmotorik (z. B. Gehen)

Basierend auf demographischen Normwerten sollte das Prüfpersonal für jedes Test-Item bewerten, ob das Ergebnis für die entsprechende Altersgruppe des jeweiligen Kindes in den dazugehörigen Normalbereich fiel oder als auffällig zu bewerten war. Für Studie 190-201 wurden die Domänen „Sprache“ und „Grobmotorik“ und für Studie 190-202 alle 4 Domänen angewendet.

Jede Domäne beinhaltet die Anzahl an Warnsignalen (Patient/in ist nicht in der Lage oder weigert sich Aufgaben durchzuführen, die von 75 % der gesunden Kinder ausgeführt werden können) und die Anzahl an Entwicklungsverzögerungen des Kindes (Patient/in ist nicht in der Lage oder weigert sich Aufgaben durchzuführen, die von 90 % der gesunden Kinder ausgeführt werden können).

Es wurde die Leistung der Patientinnen/Patienten mit gesunden Kindern verglichen, deren Alter geringer war als das Alter der/des jeweiligen Patientin/Patienten. Jedes der 125 Items konnte für jedes Altersäquivalent als „bestanden“, „nicht bestanden“, „Verweigerung“ (Kind kooperiert nicht) oder „nicht prüfbar“ (Erhebung nicht vorgenommen) definiert werden.

- Bestanden: Patient/in kann eine Aufgabe durchführen, die auch 90 % der Kinder der altersäquivalenten Gruppe durchführen können.
- Nicht bestandener Score kann definiert werden als:
  - Entwicklungsverzögerung: Patient/in ist nicht in der Lage oder weigert sich Aufgaben durchzuführen, die von 90 % der gesunden Kinder ausgeführt werden können.
  - Warnsignal: Patient/in ist nicht in der Lage oder weigert sich Aufgaben durchzuführen, die von 75 % der gesunden Kinder ausgeführt werden können.

Des Weiteren kann das Testergebnis innerhalb der Domäne wie folgt klassifiziert werden:

- „Normal“: Keine Verzögerung oder höchstens eine „Vorsicht“.
- „Verdächtig“: Mindestens zweimal „Warnsignal“ und/oder eine weitere Entwicklungsverzögerung.
- „Nicht untersuchbar“: Verweigerung der Durchführung mindestens einer oder mehrerer Aufgaben, die von 90 % der gesunden Kinder ausgeführt werden können.

Für Studie 190-201 wurde gemäß Modul 4 im Abschnitt zur Operationalisierung aufgeführt, dass die oben genannte Klassifizierung nur für die Domänen „Sprache“ und „Grobmotorik“ durchgeführt wurde. Gemäß Studienbericht der Studie 190-201 war eine Auswertung nur für beide Domänen individuell für jede/n Patientin/Patienten als Listings vorgesehen. Eine Erhebung von 2 der 4 Domänen wird im Studienprotokoll hingegen nicht beschrieben. Im finalen Studienbericht der Studie 190-202 wird hingegen beschrieben, dass alle 4 Domänen ab 300mg-Baseline berichtet werden. Es bleibt unklar, inwieweit eine Auswertung für alle 4 Domänen in Studie 190-201 bzw. 190-202 vorgenommen wurde. Als Baseline wird die letzte Messung vor Beginn der 300mg-Behandlungsphase genannt.

Für Studie 190-202 wurde ein Gesamtscore und dessen Veränderung zu Baseline berechnet. Dabei bezeichnet der Score das Alter in Monaten, das bei gleicher Leistung von gesunden Kindern erreicht wird. Bspw. bedeutet ein Score von 72 bei einem 6-jährigen Patienten, dass dieser sich altersgerecht entwickelt hat und sich auf dem Entwicklungsniveau eines 72 Monate (= 6 Jahre) alten, gesunden Kindes befindet. Auf der anderen Seite würde ein Score von 24 bei einem 6-jährigen Kind bedeuten, dass dieses Kind sich auf dem gleichen Entwicklungsniveau befindet wie ein 24 Monate altes, gesundes Kind. Da der Gesamtscore der Domänen nur für Studie 190-202 und nicht für Studie 190-201 erhoben wurde, entsprach Baseline in diesem Fall der ersten Messung aus Studie 190-202.

#### Studie 190-203

Die Erfassung in Studie 190-203 erfolgt analog zu Studie 190-201/202. Es ist eine Erhebung der 4 Domänen vorgesehen. Baseline war definiert als die letzte Messung vor der ersten Infusion des Prüfpräparats.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung erscheint überwiegend plausibel. Es bleibt unklar, ob für alle Domänen eine einheitliche Bewertung vorgenommen wurde oder nur für die Domänen „Sprache“ und „Grobmotorik“ in Studie 190-201/202. Kritisch anzumerken ist zudem die Berechnung der Veränderung zu Baseline für den Gesamtscore, definiert als Baseline zu Beginn der Studie 190-202, da die Teilnehmenden bereits in Studie 190-201 eine Behandlung mit der Prüfmedikation erhalten haben.

#### Patientenrelevanz

Denver II dient als Screening-Instrument zur Identifikation von Kindern mit Entwicklungsstörungen. Grundsätzlich wird die motorische, soziale und sprachliche Entwicklung der Kinder als patientenrelevant angesehen.

#### Validität

Die Validität des Endpunkts „Denver II“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits im Anwendungsgebiet „Mangel an lysosomaler saurer Lipase“ (LAL-Mangel) bewertet. Der Entwicklungsskala Denver II wurde an mehr als 2.000 Kindern in einer US-amerikanischen Population normiert. Folgende Reliabilitätsmaße wurden anhand von 34 Personen durch 6 Untersuchungspersonen getestet: Interrater-Reliabilität, 5–10 Minuten Test-Retest-Reliabilität, 7- bis 10-tägige Test-Retest-Reliabilität (gleiche Untersuchungs- und gleiche Beobachtungsperson) und 7- bis 10-tägige Test-Retest-Reliabilität (zwischen Untersuchungs- und zwischen

Beobachtungspersonen). Für die 5 bis 10 Minuten bzw. 7- bis 10-tägige Test-Retest-Reliabilität (mit gleicher Untersuchungs- und gleicher Beobachtungsperson) erreichten nur 59 bzw. 54 % der Items eine hohe Interrater-Reliabilität von  $k \geq 0,75$ , was einer moderaten Test-Retest-Reliabilität entspricht (Frankenburg et al. (1992) [20]). In dieser Publikation finden sich erste Informationen zur Weiterentwicklung des Instruments, jedoch wird für weitere Angaben, insbesondere zur Beurteilung des Entwicklungszustands, auf ein Manual verwiesen, welches jedoch nicht mitgeteilt wurde. Aus diesem Grund können die Validität und die Entwicklung des Denver II nicht hinreichend beurteilt werden.

Der Endpunkt wird daher ergänzend dargestellt. Es bleibt zudem unklar, ob eine Auswertung der 4 Domänen oder nur der Domänen „Sprache“ und „Grobmotorik“ ab 300mg-Baseline der Studie 190-201 vorgesehen war.

### 2.3.3 Lebensqualität

#### **PedsQL-Module: PedsQL 4.0 Generic Core Scales**

Der Endpunkt „PedsQL-Modul: Parent Report for Toddlers“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die PedsQL 4.0 Generic Core Scales „Parent Report for Toddlers“ (Alter: 2–4 Jahre) und „CHILD and PARENT Reports for Young Children“ (Alter: 5–7 Jahre) sowie der „PARENT Report for Infants“ (Alter: 1–24 Monate) des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) sind Fremdbeurteilungsinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen [31].

Das PedsQL-Modul „Parent Report for Toddlers“ ist ein Fremdbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen zwischen 2 und 4 Jahren. Dieser setzt sich aus 21 Items zusammen, die 4 Dimensionen abdecken:

- Körperliche Kompetenzen (8 Items: Probleme beim Gehen, Laufen, der aktiven Teilnahme an Spiel oder Sport, Heben von etwas Schwerem, Baden, Helfen, seine oder ihre Spielwaren aufzuheben, Verletzungen oder Schmerzen, niedriges Energieniveau).
- Emotionale Kompetenzen (5 Items: Angstgefühle, Traurigkeit, Depressionen, Schlafprobleme, Sorgen).
- Soziale Kompetenzen (5 Items: Probleme, mit anderen Kindern zu spielen, andere Kinder wollen nicht mit ihr oder ihm spielen, von anderen Kindern geärgert werden, nicht in der Lage sein, Dinge zu tun, die andere Kinder ihres/seines Alters können, beim Spiel mit anderen Kindern mithalten).
- Schulische Fähigkeiten (3 Items: Probleme, in der Schule mit den Schulkameraden mitzuhalten, Fehltage in der Schule oder dem Kindergarten aufgrund von Unwohlsein oder Arztbesuchen/Krankenhausaufenthalten).

In Studie 190-203 werden die Versionen des Elternberichts für Kinder im Alter 1–12 Monate, 13–24 Monate, 2–4 Jahre und 5–7 Jahre verwendet. Die Items der Version für andere Altersgruppen „CHILD and PARENT Reports for Young Children“ (Alter: 5–7 Jahre) sind identisch zu denen der 2- bis 4-Jährigen [31].

Für die Version des Elternberichts für Kinder im Alter 1–12 bzw. 13–24 Monate wird der „Parent Report for Infants“ (Alter: 1–24 Monate) verwendet [31].

Der Fragebogen für Kinder im Alter 1–12 Monate umfasst 36 Items und ist wie folgt gegliedert:

- Körperliche Funktion (6 Items)
- Physische Symptome (10 Items)
- Emotionale Funktion (12 Items)
- Soziale Funktion (4 Items)
- Kognitive Funktion (4 Items)

Der Fragebogen für Kinder im Alter 13–24 Monate umfasst 45 Items und ist wie folgt gegliedert:

- Körperliche Funktion (9 Items)
- Physische Symptome (10 Items)
- Emotionale Funktion (12 Items)
- Soziale Funktion (5 Items)
- Kognitive Funktion (9 Items)

Jedes Item wurde auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (nie) bis 4 (fast immer) bewertet. Die Werte wurden wie folgt in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt: 0 = 100; 1 = 75; 2 = 50; 3 = 25; 4 = 0.

Scoring nach Dimension: Der Skalen-Score wurde nicht berechnet, wenn mehr als 50 % der Items der Skala fehlten. Aus der Summe der beantworteten Fragen wurde der Mittelwert gebildet.

Psychosozialer Gesundheits-Summenscore („Psychosocial Health Summary Score“): Summe aus den beantworteten Items der Dimensionen „Emotionale Kompetenzen“ und „Soziale Kompetenzen“ sowie „Schulische Fähigkeiten“.

Gesamtscore: Summe der beantworteten Items aus allen Dimensionen.

#### Studie 190-201/202

Es wurde in der Studie durchgehend, unabhängig vom Alter des Kindes, das PedsQL-Modul „Parent Report for Toddlers“ (Alter: 2–4 Jahre) eingesetzt.

Als Baseline für die Nachbeobachtungsstudie war der letzte Wert vor der ersten Infusion definiert.

#### Studie 190-203

Während in Studie 190-201/202 unabhängig vom Alter der Kinder die Version des Elternberichts für Kleinkinder (2–4 Jahre) verwendet wurde, wurden in Studie 190-203 die Versionen des Elternberichts für Kinder im Alter 1–12 Monate, 13–24 Monate, 2–4 Jahre und 5–7 Jahre verwendet. Gemäß Modul 4 wurden altersgerechte Anpassungen an den Formulierungen vorgenommen. Eine Ausnahme stellt die Domäne „Schulische Fähigkeiten“ dar. Diese wurde in der Altersgruppe der 5- bis 7-Jährigen um zwei zusätzliche Items (Konzentrationschwierigkeiten, Vergesslichkeit) auf insgesamt 5 Items erhöht. Kinder, die älter als 7 Jahre alt waren, wurden nicht mehr erfasst.

Es war zunächst vorgesehen die selbstberichtete Version des Fragebogens für Kinder zwischen 5 und 7 Jahren zu verwenden. Dies wurde am 22.10.2018 aus dem Protokoll wieder entfernt.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist bedingt nachvollziehbar. Es wurde in Studie 190-201/202 ausschließlich der von Eltern auszufüllende Fragebogen für Kinder zwischen 2 und 4 Jahren verwendet, obwohl auch ältere Kinder an der Studie teilnehmen konnten. Für Studie 190-201/202 wurde als Baseline entweder der Studienbeginn der Studie 190-201 verwendet oder die 300mg-Baseline, wobei Baseline vor Beginn der Cerliponase-alfa-Behandlung zu bevorzugen ist, da zu dem Zeitpunkt noch keine Behandlung stattfand.

In Studie 190-203 wurden an das Alter der Kinder angepasste Versionen der Fragebögen verwendet.

### Patientenrelevanz

Die Erfassung der allgemeinen Lebensqualität anhand des ausreichend validierten Instruments „PedsQL 4.0 Generic Core Scales“ wird als patientenrelevant bewertet (vorausgesetzt die Auswahl der adäquaten Versionen). Die „PedsQL 4.0 Generic Core Scales“ sind jedoch kein krankheitsspezifisches Instrument und für CLN2 liegt kein krankheitsspezifisches Modul vor.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Die Validität des Endpunkts „PedsQL-Modul: Parent Report for Toddlers“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet. Für diesen Fragebogen konnten für die Evaluation der psychometrischen Eigenschaften gute Ergebnisse berichtet werden [32], sodass das Instrument als valide angesehen werden kann. Die Untersuchungen wurden an mehr als 5.000 gesunden und mehr als 500 chronisch erkrankten Kindern durchgeführt.

Das aus den USA stammende Messinstrument bietet die Möglichkeit des Elternreports für 2- bis 18-Jährige und die des Selbstreports für Kinder und Jugendliche von 5 bis 18 Jahren. In Studie 190-201/202 wurde ausschließlich die Elternversion für Kinder zwischen 2 und 4 Jahren verwendet. Für Studie 190-201/202 galt das Einschlusskriterium „Alter zwischen 3 und 15 Jahren“. Das mediane Alter bei Studieneinschluss der Studie 190-201 lag bei 4 Jahren, die Spanne zwischen 3 und 8 Jahren. Kritisch wird daher die ausschließliche Anwendung der Elternversion für Kinder zwischen 2 und 4 Jahren gesehen.

Für die in Studie 190-203 vorgenommenen Änderungen in den Formulierungen im Fragebogen konnten keine weiteren Informationen identifiziert werden. Es wird jedoch bei einer altersabhängigen Anpassung der Formulierung der Fragen nicht von einem Einfluss auf die Struktur des Fragebogens ausgegangen. Informationen zu den zwei zusätzlich eingefügten Items in der Domäne „Schulische Fähigkeiten“ konnten nicht identifiziert werden. Weitere Untersuchungen zur Eignung bzw. Validität der Domäne „Schulische Fähigkeiten“ liegen nicht vor, weshalb eine abschließende Beurteilung der Eignung bzw. Validität der Domäne nicht möglich ist.

### **PedsQL – Family Impact Module**

Mit dem PedsQL-Fragebogenmodul „Family Impact Module“ wird die Auswirkung von chronischen Erkrankungen des Kindes auf die Familie gemessen. Da es sich um kein Instrument handelt, das die Lebensqualität der betroffenen Kinder adressiert, sondern die Auswirkungen der Erkrankung auf die Familie widerspiegelt, wird das Instrument als nicht direkt patientenrelevant eingeschätzt. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse nicht dargestellt.

### **CLN2-spezifische Lebensqualität**

Das Instrument zur CLN2-spezifischen Lebensqualität (CLN2-QoL) wurde zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität entwickelt. Gemäß Modul 4 ist das durch die Eltern berichtete Messinstrument für die betroffenen Familien relevant, ihre Bedeutung für die betroffenen Patientinnen und Patienten sei allerdings unbekannt. In den Studienunterlagen konnten die konkreten Fragen des Messinstruments nicht identifiziert werden. Aufgrund dessen kann die Relevanz der abgefragten Inhalte für die Personen des Anwendungsgebiets nicht beurteilt werden, sodass die Ergebnisse des Endpunkts nicht dargestellt werden.

## 2.3.4 Sicherheit

### Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Studie 190-201/202

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes medizinische Ereignis (jedes Zeichen, Symptom, Erkrankung oder Verletzung) unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht oder nicht. Dazu gehören neu aufgetretene UE, vorbestehende Erkrankungen, die sich in Schwere, Häufigkeit oder Charakter verändern oder Komplikationen, die als Folge von nicht durch den Prüfplan bedingte Eingriffe auftreten (z. B. UE im Zusammenhang mit Screening-Verfahren, Auswaschen von Medikamenten usw.)

Das Erfassen aller UE/SUE erfolgte nach Implantation des ICV-Zugangs. Ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung wurden nur SUE erfasst, die mit studienbedingten Maßnahmen in Zusammenhang standen.

Die Nachbeobachtung der Sicherheitsereignisse betrug 6 Monate nach Verabreichung der letzten Infusion oder vorzeitigem Studienabbruch. Die Nachbeobachtung entfiel, sofern die Studienteilnehmenden innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Infusion in eine vom pU gesponserte Studie oder Registerstudie übergangen.

Die vorliegenden Auswertungen zum Auftreten von UE beziehen sich auf „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE), definiert als ein neu aufgetretenes oder häufiger auftretendes UE oder sich verschlechterndes UE nach Implantation des ICV-Ports, unabhängig davon, ob die Person Cerliponase alfa erhalten hatte oder nicht. Vorzugsweise sollte eine Diagnose statt einzelner, mit dieser Diagnose in Beziehung stehender UE berichtet werden. Die Klassifizierung erfolgte nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Terms (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 18.1.

Der Schweregrad jedes Ereignisses wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4, klassifiziert. UE ohne CTCAE-Term wurden entsprechend der allgemeinen CTCAE-Kriterien (Version 4) eingestuft: Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwerwiegend oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich (Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgung); Grad 4: lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention erforderlich; Grad 5: Tod durch UE.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren definiert als UE, das:

- tödlich oder lebensbedrohlich war,
- eine Hospitalisierung oder eine bereits bestehende und verlängerte Hospitalisierung nach sich zog,
- zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung führte oder
- mit angeborener Anomalie oder einem Geburtsfehler eines Kindes oder Fötus nach Exposition mit dem Prüfpräparat vor der Konzeption oder während der Schwangerschaft oder einem medizinisch bedeutsamen Ereignis einhergeht.

UE mit einem Schweregrad nach CTCAE-Grad 4 oder 5 sind schwerwiegende Ereignisse und sollten immer als SUE dokumentiert werden.



A priori definierte UE von besonderem Interesse:

- Überempfindlichkeitsreaktionen, wie durch die Zuordnung zu Standardised MedDRA Queries (SMQ) definiert: „Überempfindlichkeit“ und „Anaphylaktische Reaktionen“.
- Reaktionen, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion auftraten („Infusion-Associated Reaction“): Jedes UE, das innerhalb von 24 Stunden nach Beginn oder Neubeginn der Cerliponase-alfa-Infusion auftrat.
- Status epilepticus (PT „Petit-mal-Epilepsie“ und „Status epilepticus“).
- Hydrozephalus (kommunizierender und nicht kommunizierender) (PT „Hydrozephalus“ und „Kongenitaler Hydrozephalus“)
- Meningitis: Entsprechende PT zu Meningitis.
- Unerwarteter, rascher, nicht anders erklärbarer Abfall des CLN2-Scores: Identifiziert durch klinische Bewertung.
- Gerätebedingte UE (nach Bewertung durch ärztliches Prüfpersonal; z. B. Infektion, Fehlfunktion mit einem damit verbundenen UE wie ein undichter Behälter oder ein Problem mit der Verabreichung des Studienmedikaments); alle entfernten oder ersetzten implantierbaren ICV-Ports müssen als gerätebezogene Ereignisse gemeldet werden.

Zusätzlich dazu wurden in Studie 190-202 folgende UE von besonderem Interesse erfasst: Kardiovaskuläre Ereignisse und unerwünschte EKG-Ereignisse (umfasst PT innerhalb der SOC „Vaskuläre Erkrankungen“ und „Herzerkrankungen“, den High Level Term (HLT) „EKG-Untersuchungen“ sowie den High Level Group Term (HLGT) „Kardiale und vaskuläre Untersuchungen“).

#### Studie 190-203

In Studie 190-203 wurde die Sicherheit und Verträglichkeit wie für Studie 190-201/202 beschrieben definiert.

Anders als in Studie 190-201/202 wurden gemäß Studienprotokoll alle UE, schweren UE, SUE und UE von besonderem Interesse ab Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation erfasst. Nach Implantation des ICV-Zugangs und vor der ersten Infusion war die Erhebung aller SUE vorgesehen, die mit der Studienprozedur oder dem ICV-Zugang in Verbindung stehen. In Modul 4 findet sich wiederum die Angabe, dass bereits ab Implantation des ICV-Zugangs alle UE erfasst wurden.

#### Studie 190-901

Der Endpunkt wurde in der Studie 190-901 nicht erhoben.

#### *Bewertung*

Die Dokumentation der Sicherheitsereignisse ist in den Studien 190-201 und 190-202 identisch beschrieben und nachvollziehbar. Für Studie 190-203 ist unklar, ob alle UE bereits ab ICV-Implantation oder erst ab der ersten Dosis von Cerliponase alfa erhoben werden.

Es ist nicht beschrieben, dass die Auswertung des Endpunkts unter Nichtberücksichtigung krankheitsbedingter Ereignisse erfolgte. Demnach ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die Erfassung des Endpunkts wird als valide eingeschätzt.

Für Studie 190-203 ist unklar, ob alle UE bereits ab ICV-Implantation oder erst ab der ersten Dosis von Cerliponase alfa erhoben werden.

### 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in den Tabellen 8 und 9.

*Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 190-201/202*

Studienvisite Endpunkt	Studie 190-201			Studie 190-202 Behandlungsphase			Studie 190-202 Nachbeobachtung	
	Screening <sup>1)</sup>	Baseline <sup>2)3)</sup>	Studienende W 48	Alle 8 W	Alle 24 W	Studienende <sup>4)</sup>	ICV-Zugang: 4 W nach Entfernung <sup>5)</sup>	Sicherheit 6 M nach Studienende <sup>6)</sup>
CLN2-Skala	x	x	x	x		x	x	
PedsQL		x	x		x	x		
Denver II <sup>7)</sup>		x	x		x	x		
Unerwünschte Ereignisse <sup>8)</sup>					x			

<sup>1)</sup> ≤ 3 Tage vor der ICV-Implantation.

<sup>2)</sup> Chirurgische Implantation des ICV-Zugangs: Nicht länger als 14 Tage vor der ersten Infusion des Prüfpräparats.

<sup>3)</sup> Baseline-Erhebung ≤ 2 Tage vor der ersten Infusion.

<sup>4)</sup> Studienende (Woche 239 der Studie 190-202) oder bei vorzeitigem Abbruch der Studie.

<sup>5)</sup> Sofern eine Person die Studie beendete und im Anschluss keine weitere Applikation der Prüfmedikation in einer vom pU gesponserten Studie, Registerstudie oder auf kommerzieller Basis vorgesehen war, sollte der ICV-Zugang entfernt werden (nicht später als 4 Wochen nach letzter Visite) und die Visite zur Überprüfung der Sicherheit nach Entfernen des ICV-Zugangs sollte nicht später als 4 Wochen nach Entfernen des Zugangs stattfinden.

<sup>6)</sup> Visite war nur vorgesehen, sofern die/der Teilnehmende nicht an einer Nachbeobachtungsstudie des pU oder Registerstudie teilnahm.

<sup>7)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>8)</sup> Die Erhebung begann nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und Implantation des ICV-Zugangs und fand für alle UE durchgehend bis zur letzten Visite und 6 Monate nach Studienende bzw. Visite bei vorzeitigem Abbruch statt. Sofern eine weitere Teilnahme an einer vom pU gesponserten Studie oder Registerstudie innerhalb von 4 Wochen nach Erhalt der letzten Infusion stattfand, entfiel die Nachbeobachtungsvisite 6 Monate nach Studienende.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; ICV: intrazerebroventrikulär; M: Monat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche.

*Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 190-203*

Studienvisite Endpunkt	Screening	Baseline <sup>1)</sup>	Behandlungsphase		Studienende <sup>2)</sup>	Nachbeobachtung	
	≤ 21 Tage vor ICV-Implementierung	≤ 2 Tage vor 1. Infusion	Alle 4 W	Alle 12 W	W 144	ICV-Zugang <sup>3)</sup> 4 W nach Entfernung	Sicherheit <sup>4)</sup> 6 M nach Studienende
CLN2-Skala	x	x	x		x		
PedsQL		x		x	x		
Denver II		x		x	x		
Unerwünschte Ereignisse <sup>5)</sup>					x		

- 1) Die Baseline-Visite sollte zwischen Tag 14 und 28 nach Legen des ICV-Zugangs stattfinden.
- 2) Bzw. bei vorzeitigem Abbruch der Studie.
- 3) Sofern eine Person die Studie beendete und im Anschluss keine weitere Applikation der Prüfmedikation in einer vom pU gesponserten Studie, Registerstudie oder auf kommerzieller Basis vorgesehen war, sollte der ICV-Zugang entfernt werden (nicht später als 4 Wochen nach der letzten Visite) und die Visite zur Überprüfung der Sicherheit nach Entfernung des ICV-Zugangs sollte nicht später als 4 Wochen nach Entfernung des Zugang stattfinden.
- 4) Visite war nur vorgesehen, sofern die/der Teilnehmende nicht an einer Nachbeobachtungsstudie des pU oder Registerstudie teilnahm.
- 5) Nach Erhalt der ersten Dosis wurden alle UE durchgehend bis zur letzten Visite und 6 Monate nach Studienende bzw. Visite bei vorzeitigem Abbruch erhoben. Sofern eine weitere Teilnahme an einer vom pU gesponserten Studie oder Registerstudie innerhalb von 4 Wochen nach Erhalt der letzten Infusion stattfand, entfiel die Nachbeobachtungsvisite 6 Monate nach Studienende.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; ICV: intrazerebroventrikulär; M: Monat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche.

## 2.4 Statistische Methoden

Es werden die statistischen Methoden der einarmigen Studien 190-201/202, 190-203 und der natürlichen Verlaufskohorte beschrieben. Für die statistischen Methoden des indirekten Vergleichs wird auf Abschnitt 2.6.2 verwiesen.

### 2.4.1 Analysepopulationen

#### Studie 190-201/202

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Personen, die die Studienmedikation erhalten haben, unabhängig von der Dosis, und bei denen zumindest ein Wirksamkeitsergebnis vorlag.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, denen ein ICV-Port implantiert worden war.

#### Studie 190-203

- ITT-Population: Alle eingeschlossenen Personen, die die Studienmedikation erhalten haben.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, denen ein ICV-Port implantiert worden war.

### 2.4.2 Datenschnitte

Studie 190-201/202: 10.12.2020 (finaler Datenschnitt).

Studie 190-203: 26.04.2020 (Interimsdatenschnitt) bzw. 26.04.2021 (Interimsdatenschnitt: Ergebnisse für SUE vorgelegt).

### 2.4.3 Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

#### Definition Baseline

#### Studie 190-201/202

Wirksamkeit:

- 190-201 Studien-Baseline: Zur Überprüfung der Wirksamkeit von Cerliponase alfa in jeder Dosierung entsprach Baseline der letzten Beobachtung vor der ersten Infusion von Cerliponase alfa.
- 190-201 300mg-Baseline: Zur Überprüfung der Wirksamkeit von Cerliponase alfa in einer Dosis von 300 mg entsprach Baseline der letzten Beobachtung vor der ersten 300mg-Infusion. Bei Teilnehmenden der Dosis-Eskalationsphase.

Sicherheit:

- Auswertungen, die den ICV-Port umfassen: Baseline war definiert als die letzte Beobachtung vor Implantation des ICV-Zugangs.

### Studie 190-203

Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion für Personen der Studie 190-203.

### **Gesamtüberleben**

Todesfälle wurden in allen Studien über die Sicherheit erfasst.

### **CLN2-Bewertungsskala: Krankheitsprogression**

#### ML-Skala

Es war eine deskriptive Auswertung für den ML-Score im Vergleich zu Baseline vorgesehen. Zusätzlich wird die Progressionsrate für beide Studien und die Zeit bis zur Krankheitsprogression für Studie 190-201/202 dargestellt. Die Auswertung lag für die ITT-Population der Studie 190-203 nicht vor (Details siehe Abschnitt 2.6.2.).

#### MLV- und MLVS-Score

Es wurden deskriptive Auswertungen zum MLV- und MLVS-Summenscore als Veränderung zu Baseline dargestellt.

Zusätzlich wird für Studie 190-203 deskriptiv der Anteil an zu Baseline asymptomatischen Personen (MLVS-Score = 12) ausgewertet, die einen ersten irreversiblen Rückgang des HMLVS/MLVS-Scores um 1 Punkt im Studienverlauf aufwiesen.

### **Denver II**

Für Studie 190-201/202 war eine deskriptive Auswertung ab 300mg-Baseline und in Studie 190-203 ab Baseline (letzter Wert vor der ersten Infusion) vorgesehen.

### **PedsQL**

Für die Studien 190-201/202 und 190-203 war eine deskriptive Auswertung der einzelnen Dimensionen, des psychosozialen Gesundheits-Summenscores und des Gesamtscores vorgesehen ab Baseline (letzter Wert vor der ersten Infusion).

### **Sicherheit**

Es war eine deskriptive Auswertung der Sicherheitsendpunkte vorgesehen.

### **2.4.4 Imputation**

Es waren keine Imputationen vorgesehen.

## **2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Da es sich bei den Studien 190-201/202 und 190-203 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

## 2.6 Indirekter Vergleich

Der pU reicht für die Neubewertung nach Fristablauf mit dem aktuellen Dossier indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator für folgende Interventionsstudien ein:

- Studie 190-201/202 ISE-Analyse (Datenschnitt: 30.11.2015)
- Studie 190-201/202 (Finaler Datenschnitt 10.12.2020)
- Studie 190-203 (Interimsdatenschnitt 26.04.2020)
- Registerstudie DEM CHILD (Datenschnitt: Dezember 2020)

Als externe Kontrolle für die verschiedenen Interventionsstudien wird eine Kohorte zur Untersuchung des natürlichen Krankheitsverlaufs (Studie 190-901) aus dem DEM-CHILD-Register verwendet.

Für die verschiedenen Interventionsstudien wurden folgende Populationen aus der Studie 190-901 anhand unterschiedlicher Datenschnitte („Update“) und zusätzlich anhand unterschiedlicher Filterkriterien (siehe Tabelle 10) für externe Vergleiche verwendet:

- Studie 190-201/202 ISE-Analyse: NH-Update 1 (Datenschnitt: Februar 2015)
- Studie 190-201/202 finaler Datenschnitt: NH-Update 3 (Datenschnitt: Februar 2021)
- Studie 190-203: NH-Update 2 (Datenschnitt: August 2016)
- Registerstudie DEM CHILD RX: NH-Update 3 (Datenschnitt: Februar 2021)

Für die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator wurden Auswertungen für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „ML/HML-Skala“ vorgelegt.

Im vorherigen Verfahren wurden die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator anhand der ISE-Analyse für die Studie 190-201/202 (Interimsdatenschnitt der Verlängerungsstudie 190-202: 15.06.2016) mit der externen Kontrolle 190-901 NH1 (Datenschnitt: August 2016) dargestellt. Die Auswertung wurde für den Endpunkt „ML/HML-Skala“ vorgenommen [25].

Für die Verlängerungsstudie 190-202 (ITT-Population: N = 23) wurde nun der finale Datenschnitt vom 10.12.2020 vorgelegt. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 286,0 Wochen. Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer im Vergleich zu Studie 190-201 (mediane Beobachtungsdauer 46,3 Wochen) wird im vorliegenden Verfahren der finale Datenschnitt der Studie 190-202 herangezogen. Alle Personen der ITT-Population der Studie 190-201 gingen in die Studie 190-202 über.

Die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator für die Studien 190-201/202 (finaler Datenschnitt) und 190-203 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung im Anhang dargestellt. Die Gründe werden in diesem Kapitel beschrieben.

Der indirekte Vergleich zwischen den Studien DEM CHILD RX und 190-901 wird im Anhang nicht ergänzend dargestellt, da für einen Teil der in Deutschland (außerhalb von klinischen Studien) behandelten Personen keine Daten vorgelegt wurden (siehe Kapitel 2.1). Zudem sind die Beobachtungszeiten mit im Median 72 Wochen kürzer als für die beiden Interventionsstudien 190-201/202 (Median ca. 286 Wochen) und 190-203 (Median ca. 142 Wochen).

## 2.6.1 Matching mit externer Kontrolle

### Systematische Literaturrecherche nach Studien zur Intervention und externen Kontrollen

Der pU stellt im aktuellen Dossier die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche zu Studien mit der Intervention und zu möglichen externen Kontrollen dar.

Durch die Recherche und Literaturlauswahl wurde eine relevante Publikation zu Cerliponase alfa identifiziert. Es handelt sich um eine Publikation von Schulz et al. (2018) [28] zur Auswertung der Studie 190-201/202 für den Interimsdatenschnitt vom November 2016.

Durch die Recherche zu externen Kontrollen wurden insgesamt 4 relevante Publikationen identifiziert, 3 Studien (Steinfeld et al. (2002) [30], Worgall et al. (2007) [34], Nickel et al. (2018) [27]) stellen Ergebnisse des DEM-CHILD-Registers dar.

In einer Publikation von Sondhi et al. (2020) [29] wird für den natürlichen Krankheitsverlauf bei einer der zwei in der Publikation untersuchten historischen Patientenkohorten die WCMC-Skala des Weill Cornell Medical College (WCMC) verwendet. Es liegen patientenindividuelle Daten für 12 Personen für die motorische und sprachliche Domäne der WCMC-Skala vor. Bei der anderen Patientenpopulation handelt es sich um eine Patientenkohorte des DEM-CHILD-Registers, die in der Publikation von Nickel et al. (2008) [27] beschrieben wird. Untersuchungen zur Vergleichbarkeit der ML-Skala (Interventionsstudien zu Cerliponase alfa) und der WCMC-Skala (Sondhi et al. (2020) [29]) liegen nicht vor.

Gemäß Modul 4 kann das DEM-CHILD-Register für den indirekten Vergleich verwendet werden, da die HML- (im DEM-CHILD-Register) und ML-Skala (Interventionsstudien zu Cerliponase alfa) angewendet wurden und hierzu Untersuchungen zur Vergleichbarkeit vorliegen (siehe Abschnitt 2.3.2).

Der Einschätzung des pU wird gefolgt.

### Systematische Literaturrecherche und Auswahl von Confoundern

Es wurden keine Informationen zu einer systematischen Identifikation von Confoundern (z. B. unter Verwendung wissenschaftlicher Literatur und unter Einbindung klinischer Expertinnen und Experten) identifiziert. Für einen validen Vergleich ist eine ausreichende Strukturgleichheit der Patientenpopulation sowie die Kenntnis und Berücksichtigung aller relevanten Confounder und Effektmodifikatoren als Adjustierungsvariablen notwendig. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, wie die in den Studienunterlagen definierten Confounder identifiziert und selektiert wurden. Es ist nicht davon auszugehen, dass eine systematische Herangehensweise zur Identifikation der Confounder durchgeführt wurde.

### Auswahl der externen Vergleichspopulationen aus Studie 190-901

Die Auswahl der externen Vergleichspopulationen aus Studie 190-901 erfolgte in Orientierung an den wesentlichen Ein-/Ausschlusskriterien der Interventionsstudie. Ziel war laut pU eine mit den Interventionsstudien vergleichbare Population mit einer ausreichenden Anzahl an zur Verfügung stehenden Messungen des ML/HML-Scores zu generieren. Details zum Studiendesign sind in Tabelle 27 dargestellt.

Aufgrund der zu erfüllenden Bedingungen der Filterkriterien (u. a. mindestens 2 HML-Werte zwischen 1 und 5 im Abstand von mindestens 6 Monaten) zur Bildung der auswertbaren Patientenpopulationen der Studien 190-901 NH2 bzw. NH3 und aufgrund der unzureichenden Angaben zu den Patientencharakteristika der Populationen 190-901 NH-Update 2/3 (N = 63) und 190-901-NH2 (N = 53) bzw. NH3 (N = 42) können mögliche Selektionseffekte nicht ausgeschlossen werden. Nach Anwendung der Filterkriterien gingen 61 bzw. 77 % der externen

Kontrolle 190-901 NH-Update 2/3 (N = 69) in die auswertbaren Patientenpopulationen der Studien 190-901 NH2 bzw. NH3 ein.

*Tabelle 10: Auswahl der externen Vergleichspopulationen aus Studie 190-901*

<b>Interventions-/ Registerstudie Datenschnitt</b>	<b>Externe Kontrolle<sup>1)</sup> 190-901 Datenschnitt</b>	<b>Filterkriterien für Studie 190-901</b>
		<b>Auswertbare Population<sup>2)</sup></b>
<u>190-201 ISE</u> (N = 23) <sup>3)</sup> 30.11.2015	<u>NH-Update 1</u> (N = 74) Februar 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss eines Zwillings.</li> <li>• Mind. ein HML-Score <math>\geq 3</math> im Alter <math>\geq 36</math> Monate.</li> <li>• Mind. zwei HML-Scores zwischen 1 und 5 und im Abstand von mind. 6 Monaten.</li> </ul> → 41 Personen (55,4 %) <sup>4)</sup> entsprechen den Filterkriterien. 190-901 NH1 (N = 41): Auswertbare Population
<u>190-201/202</u> (N = 23) 10.12.2020 (finaler Daten- schnitt)	<u>NH-Update 3<sup>5)</sup></u> (N = 69) Februar 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss eines Zwillings.</li> <li>• Mind. ein HML-Score <math>\geq 3</math> im Alter <math>\geq 36</math> Monate.</li> <li>• Mind. zwei HML-Scores zwischen 1 und 5 und im Abstand von mind. 6 Monaten.</li> <li>• Ausschluss von 7 Personen (8,8 %)<sup>6)</sup>, die an Studie 190-201/202 teilnahmen.</li> </ul> → 42 Personen (60,9 %) <sup>6)</sup> entsprechen den Filterkriterien. 190-901 NH3 (N = 42): Auswertbare Population
<u>190-203 (PAES)</u> (N = 14) 26.04.2020	<u>NH-Update 2<sup>5)</sup></u> (N = 69) August 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mind. ein HML-Score <math>\geq 3</math>.</li> <li>• Mind. zwei HML-Scores zwischen 1 und 6 und im Abstand von mind. 6 Monaten.</li> </ul> → 53 Personen (76,8 %) <sup>6)</sup> entsprechen den Filterkriterien. 190-901 NH2 (N = 53): auswertbare Population
<u>DEM CHILD RX<sup>7)</sup></u> (N = 24) Dezember 2020	<u>NH-Update 3<sup>5)</sup></u> (N = 69) Februar 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mind. zwei HML-Scores zwischen 1 und 6 und im Abstand von mind. 6 Monaten.</li> <li>• Ausschluss von 2 Personen (2,9 %)<sup>6)</sup>, die zu DEM CHILD RX wechselten.</li> </ul> → 52 Personen (75,4 %) <sup>6)</sup> entsprechen den Filterkriterien. 190-901 NH3 (N = 52): Auswertbare Population

<sup>1)</sup> Die Bezeichnung der externen Kontrolle orientiert sich an dem Datenschnitt für die Studie 190-901, vor Anwendung der Filterkriterien.

<sup>2)</sup> Auswertbare Population der externen Kontrolle nach Anwendung der Filterkriterien an Studie 190-901.

<sup>3)</sup> Es wurden 24 Personen in die Studie eingeschlossen. In der ITT-Population sind 23 eingeschlossen worden. Ein Patient zog seine Einverständniserklärung nach einer Infusion zurück

<sup>4)</sup> Prozentangaben beziehen sich auf die Population der Studie 190-901 NH-Update1 (N = 74).

<sup>5)</sup> Gemäß Modul 4 sind die Patientenpopulationen von NH-Update 2 und 3 vor Anwendung der Filterkriterien identisch, für die Patientenpopulation von NH-Update 3 wurde ein aktuellerer Datenschnitt verwendet, weshalb der Beobachtungszeitraum bei der Population von NH-Update 3 länger sei. Es wurden jedoch keine (medianen) Beobachtungszeiten angegeben.

<sup>6)</sup> Prozentangaben beziehen sich auf die Population der Studie 190-901 NH-Update 2/3 (N = 69).

<sup>7)</sup> Der indirekte Vergleich zu Studie DEM-CHLD-RX wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt und nicht im Anhang ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: HML: Hamburg Motor/Language; ISE: Integrated Summary of Efficacy; ITT: Intention-to-Treat; PAES: Post-Authorization Efficacy Study.

## Datenqualität

### *Studien 190-201/202 und 190-203*

Es handelt sich bei den Studien um Interventionsstudien, bei denen eine prospektive standardisierte Datenerhebung gemäß Studienprotokoll vorgegeben war.

### *Studie 190-901*

Gemäß Modul 4 wurden Informationen zu Demographie, CLN2-Genotyp, Symptomen, Status der Patienten (lebendig vs. tot) und Krankheitsprogression gemessen an der Hamburg-Skala gesammelt. Die Endpunkte wurden nicht zu festgelegten, regulären Zeitpunkten erhoben. Die Datenerhebung erfolgte zum Teil ebenfalls retrospektiv unter der Annahme, dass die einzelnen Stufen der CLN2-Krankheitsskalen wichtigen Meilensteinen in der Entwicklung des Kindes entsprechen, an die sich die Eltern erinnern können.

DEM CHILD ist ein internationales Register, trotzdem wurden nur Personen aus den 2 Zentren in Hamburg und Verona ausgewählt. Es ist unklar, ob die Grundgesamtheit des gesamten DEM-CHILD-Registers repräsentativ für CLN2 ist oder ob eher schwerere CLN2-Verläufe eingeschlossen werden und somit die historischen Kontrollen stärker betroffen sind.

Gemäß Modul 4 liegen lediglich Daten zum Geburtsjahr der Teilnehmenden der Population der Studie 190-901 NH1 vor (N = 41 der auswertbaren Population nach Anwendung der Filterkriterien), die Hinweise zum Zeitpunkt der Datensammlung liefern könnten. Insgesamt wurden 6 Personen (15 %) zwischen 1960 und 1989 geboren, 19 (46 %) zwischen 1990 und 1999 und 16 (39 %) zwischen 2000 und 2009. Für die Patientenpopulation der Studie 190-901 NH-Update 2/3 (N = 69) konnte keine Information zu den Geburtsjahren identifiziert werden. Wie viele Personen der Studie 190-901 NH-Update 1 (N = 74) auch in der Patientenpopulation der Studie 190-901 NH-Update 2/3 mitumfasst sind, ist unklar.

In der Patientenpopulation der Studie 190-901 NH-Update 1 (Datenschnitt: Februar 2015) sind 5 Personen mehr umfasst als in der Patientenpopulation der Studien 190-901 NH-Update 2 (Datenschnitt: August 2016) bzw. NH-Update 3 (Datenschnitt: Februar 2021). Inwieweit Todesfälle oder auch ein unterschiedlicher Erfassungszeitraum der Personen in den externen Kontrollen eine Rolle spielen bleibt unklar.

Es konnten insgesamt nur unzureichend Informationen zu der Patientenpopulation der Studie 190-901 (N = 69) bzw. zur auswertbaren Patientenpopulation nach Anwendung der Filterkriterien, insbesondere 190-901 NH2, identifiziert werden.

### Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika der Interventionsstudien und der externen Kontrolle

Es konnten für die externen Kontrollgruppen keine Informationen zu früheren Therapien, Begleitmedikationen oder Vorerkrankungen identifiziert werden. Eine Beurteilung der Vergleichbarkeit zwischen Interventions- und Kontrollpopulationen hierzu ist nicht möglich.

### Beobachtungszeiten

Für den indirekten Vergleich wurde der Cut-off der Nachbeobachtungszeit der externen Kontrollen 190-901 NH2 und NH3 an die Nachbeobachtungszeit der Interventionsstudien 190-201/202 bzw. 190-203 angepasst. Für Studie 190-201/202 wird für die Sicherheitspopulation (N = 24) ab 300mg-Baseline eine mediane Beobachtungszeit von 286,0 Wochen und für Studie 190-203 (N = 14) bis zum Interimsdatenschnitt vom 26.04.2020 für alle Dosierungen eine mediane Beobachtungszeit von 141,9 Wochen angegeben.



Angaben zu den Beobachtungszeiten der auswertbaren Patientenpopulation nach Anwendung der Filterkriterien der externen Kontrollen (190-901 NH2 (N = 53) bzw. 190-901 NH3 (N = 42)) konnten nicht identifiziert werden. Auch fehlen Angaben zu den medianen Beobachtungszeiten der gematchten Patientenpopulationen der Studien 190-201/202 und 190-901 NH3 (jeweils N = 21 für 2-Kriterien-Matching, jeweils N = 17 für 3-Kriterien-Matching) sowie der Studien 190-203 (N = 12) und 190-901 NH2 (N = 29) nach 1:3-Matching mit 3 Kriterien.

Es bleibt unklar, ob die Datenerhebung für die externen Kontrollpopulationen zeitgleich zu den Interventionsstudien 190-201/202 bzw. 190-203 stattfand. In Studie 190-901 NH3 wurden Personen, die an Studie 190-201/202 teilnahmen, ausgeschlossen. Angaben dazu, ob zu einem späteren Zeitpunkt eine Folgebehandlung mit der Intervention erfolgte, konnten nicht identifiziert werden. Für den indirekten Vergleich der Studie 190-203 wurde die Population der Studie 190-901 NH2 gebildet, die die gleichen Teilnehmenden umfasst wie die externe Kontrolle 190-901 NH3 zum Matching mit Studie 190-201/202. Die Population der Studie 190-901 NH2 weist gemäß pU im Vergleich zur Population der Studie 190-901 NH3 eine kürzere Beobachtungszeit auf. Es bleibt unklar, inwiefern die Möglichkeit bestand für Studie 190-203 ebenfalls für den indirekten Vergleich die externe Kontrolle 190-901 NH3 anzuwenden.

Bereits im vorherigen Verfahren [25] wurde angemerkt, dass der HML-Score im Register teilweise retrospektiv erhoben und die (H)ML-Scores aus den Studien 190-201/202 und 190-901 NH1 historisch-zeitlich unterschiedlich erfasst wurden. Inwieweit sich diese teilweise retrospektive Erhebung und die historisch-zeitlichen Unterschiede durch eine Anpassung bzw. Änderung diagnostischer Kriterien hinsichtlich der Erkrankung oder durch unterschiedliche Erfassungsmodalitäten der CLN2-Morbiditätsdaten verzerrend auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator auswirken, kann nicht abschließend eingeschätzt werden.

### **Methoden zum Matching**

Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen Studie 190-201/202 und der Population der Studie 190-901 NH3 wurde eine 1:1-Matching vorgenommen. Für Studie 190-203 fand mit der Population der Studie 190-901 NH2 ein 1:3-Matching statt. In den Studienunterlagen konnte keine Begründung für das abweichende Vorgehen des indirekten Vergleichs zu Studie 190-203 identifiziert werden.

Es wurde ein Matching mit 2 und mit 3 Kriterien durchgeführt:

- 2 Kriterien: Gleicher ML/HML-Score zu Baseline, Altersunterschied  $\leq 12$  Monate zu Baseline.
- 3 Kriterien: Gleicher ML/HML-Score zu Baseline, Altersunterschied  $\leq 3$  Monate zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C $\rightarrow$ T, c.509.1G $\rightarrow$ C).

Es sollte möglichst eine hohe Übereinstimmung hinsichtlich des Alters, nicht mehr als 12 Monate (bzw. 3 Monate), vorliegen. Der Altersunterschied war definiert als absoluter Unterschied zwischen dem Alter zu Baseline der/des Teilnehmenden der Studien 190-201/202 und 190-203 und dem Alter der Kontrollperson bei Erreichen des gleichen ML/HML-Werts.

Für Teilnehmende der Studie 190-901 entspricht Baseline der Erhebung zum Zeitpunkt (Alter) des Matchings.

Es konnten keine Informationen zur Auswahl des 3. Kriteriums „Gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C $\rightarrow$ T, c.509.1G $\rightarrow$ C)“ identifiziert werden. Im Studienprotokoll der Studie 190-504 wird angegeben, dass eine Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp bislang nicht eindeutig gezeigt werden konnte. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Genotyp und Schweregrad der Erkrankung ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Für den indirekten Vergleich des finalen Datenschnitts der Studie 190-202 wurde a priori ein 1:1-Matching mit 3 Kriterien festgelegt. Zudem wurde post hoc, um eine Vergleichbarkeit mit der ISE-Auswertung zu ermöglichen, ein 1:1-Matchings mit 2 Kriterien durchgeführt (für die ISE-Auswertung wurde ein 1:1-Matching mit 2 Kriterien geplant und durchgeführt). Da der Einfluss des Genotyps auf den Verlauf der Erkrankung unklar ist und sich die Analysepopulation durch die Berücksichtigung des Genotyps als Matching-Faktor reduziert (siehe Tabelle 11), wird für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zum finalen Datenschnitt der Studie 109-202 das Matching mit 2 Kriterien als relevanter erachtet.

Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zu Studie 190-203 wurde kein Matching mit 2 Kriterien vorgelegt, sondern a priori ein 1:3-Matching mit 3 Kriterien festgelegt und durchgeführt. In den Studienunterlagen konnte keine Begründung der unterschiedlichen Vorgehensweisen für die verschiedenen indirekten Vergleiche identifiziert werden.

Eine Übersicht über das Matching anhand der oben genannten 2 bzw. 3 Kriterien ist in Tabelle 11 dargestellt. Es wurde vom pU zudem zusätzlich eine Auswertung anhand des vollständigen Datensets ohne Matching (naiver indirekter Vergleich) durchgeführt. Da für diese Auswertung keine Angleichung der Interventions- und Kontrollpopulationen vorgenommen wurde, wird sie gegenüber der Auswertung auf Basis der gematchten Populationen als nachrangig angesehen.

*Tabelle 11: Übersicht über den indirekten Vergleich der Studien 190-201/202 und 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901*

Übersicht über den indirekten Vergleich	Interventionsstudie vs. externe Kontrolle (190-901)	
	190-201/202 1:1-Matching	190-203 (PAES) 1:3-Matching
Interventionsstudien N (ITT-Population) Datenschnitt	23 10.12.2020	14 26.04.2020
190-901 Bezeichnung N Datenschnitt	NH-Update 3 <sup>1)</sup> 69 Februar 2021	NH-Update 2 <sup>1)</sup> 69 August 2016
<i>Anzahl Personen für externen Vergleich (Intervention vs. Kontrolle)</i>		
Ohne Matching <sup>2)</sup>	23 vs. 42	14 vs. 53
2 Kriterien <sup>3)</sup>	21 vs. 21	-
3 Kriterien <sup>4)</sup>	17 vs. 17	12 vs. 29
<i>Gesamtüberleben</i>		
Ohne Matching <sup>2)</sup>	Ja	-
2 Kriterien <sup>3)</sup>	Ja	-
3 Kriterien <sup>4)</sup>	Ja	-
<i>ML/HML-Skala</i>		
Ohne Matching <sup>2)</sup>	Ja	Ja
2 Kriterien <sup>3)</sup>	Ja	-
3 Kriterien <sup>4)</sup>	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Population von NH-Update 2 entspricht der von NH-Update 3, die Beobachtungszeit der Patientenpopulation von NH-Update 3 ist länger.

<sup>2)</sup> Naiver indirekter Vergleich o. Matching anhand der auswertbaren Population (nach Anwenden der Filterkriterien).

<sup>3)</sup> 2-Kriterien-Matching: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied  $\leq 12$  Monate jeweils zu Baseline.

<sup>4)</sup> 3-Kriterien-Matching: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied  $\leq 3$  Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C $\rightarrow$ T, c.509.1G $\rightarrow$ C).

Abkürzungen: HML: Hamburg Motor/Language; ITT: Intention-to-Treat; ML: Motor/Language; PAES: Post-Authorization Efficacy Study.

### Primäre Methode des Matching (Paarbildung)

Um die Anzahl der übereinstimmenden Paare zu maximieren und den mittleren quadratischen Abstand bei jedem Matching zu minimieren (bezüglich Alter bzw. Alter und Anzahl häufig vorkommender Allele) wird ein Algorithmus beschrieben. Der Algorithmus der Methode zum 1:1-Matching mit 2 bzw. 3 Kriterien sah für jedes gebildete Paar wie folgt aus:

- Das Matching beginnt mit der Identifizierung der Person der Interventionsstudie mit dem geringsten Potential, einen Matching-Partner aus der externen Kontrolle mit einem Altersunterschied von  $\leq 12$  Monaten (2-Kriterien-Matching) bzw.  $\leq 3$  Monaten (3-Kriterien-Matching) zu finden. Falls mehr als eine Person identifiziert wird, wird die Person der Interventionsstudie mit dem geringsten Potential, einen Matching-Partner mit einem Altersunterschied  $\leq 11$  bzw.  $\leq 2$  Monaten zu finden, verwendet. Falls dies im Anschluss noch auf mehr als eine Person zutrifft, kann der Altersunterschied nach Bedarf auf  $\leq 10/9/8/.../0$  bzw.  $\leq 1/0$  Monate abgesenkt werden.
- Falls für eine Person aus den Studien 190-201/202 und 190-203 mehrere Personen der externen Kontrolle zur Auswahl stehen, werden die folgenden weiteren Kriterien in der vorgegebenen Reihenfolge berücksichtigt:
  - 2-Kriterien-Matching: Geschlecht
  - 3-Kriterien-Matching: Exakt übereinstimmender Genotyp, Geschlecht, Alter bei erstem Krampfanfall, Alter zu Krankheitsbeginn, Land, Geburtsdatum (nur Studie 190-203).
- Die Schritte werden wiederholt, bis so vielen Personen (der Interventionsstudien) wie möglich eine Person der Kontrollpopulation zugeteilt wurde.

Für Auswahl und Reihenfolge der Kriterien, die angewendet wurden, falls mehrere Personen der externen Kontrolle zur Auswahl standen, konnten keine Angaben identifiziert werden. Insbesondere bleibt unklar, weshalb für das Matching mit 3 Kriterien eine deutlich höhere Anzahl an weiteren Kriterien zur Verfügung stand, während für das 2-Kriterien-Matching nur „Geschlecht“ als zusätzliches Kriterium definiert war.

Für Studie 190-203 gelten zudem folgende Aspekte:

Jeder Person der Studie 190-203 werden bis zu 3 Personen der Population der Studie 190-901 NH2 zugeteilt (1:3-Matching); Personen der Patientenpopulation der Studie 190-901 NH2 werden als Kontrolle jeweils nur einer Person der Studie 190-203 zugeteilt. Zu Analysezwecken erhalten die Teilnehmenden der Studie 190-203 ein Gewicht von eins und die Personen der Studie 190-901 NH2 werden invers zur Anzahl der Matching-Partner gewichtet (1/3, 1/2, 1).

### Weitere supportive Methoden zum Matching

Neben der primären Methode zum 1:1- bzw. 1:3- Matching mit 2 bzw. 3 Kriterien wurde, wie oben erläutert, eine Auswertung anhand des vollständigen Datensatz ohne Matching (naiver indirekter Vergleich) für alle Studien vorgenommen.

Many-to-One-Matching wurde für den finalen Datenschnitt der Studie 190-201/202 ebenfalls durchgeführt. Folgende drei Matching-Sets wurden gebildet:

- ML/HML-Score zu Baseline: Personen der externen Kontrolle mit gleichem ML/HML-Score wurden identifiziert.
- ML/HML-Score zu Baseline und das Alter jeweils zu Studienbeginn.
- ML/HML-Score zu Baseline und Genotyp (c.622>T und/oder c.509-1G>C vorhanden oder nicht).

### Beobachtungsdauer der Studie 190-901

Für die externe Kontrolle 190-901 gilt zudem: Die Beobachtungsdauer sollte mindestens 6 Monate sein. Nach dem Matching soll die Beobachtungszeit jedoch für die externe Kontrolle nicht länger sein, als die gesamte Nachbeobachtungszeit der Interventionsstudie.

### **Einschätzung der Matching-Methode**

Es wurden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator für folgende Interventionsstudien vorgelegt:

- Studie 190-201/202 ISE-Analyse (Datenschnitt: 30.11.2015)
- Studie 190-201/202 (Finaler Datenschnitt: 10.12.2020)
- Studie 190-203 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2020)
- Registerstudie DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020)

Da alle Personen der ITT-Population der Studie 190-201 in Studie 190-202 übergangen und für den finalen Datenschnitt der Studie 190-202 im Vergleich zur ISE-Analyse eine längere Beobachtungszeit vorliegt, werden die ISE-Analysen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die Studie DEM CHILD RX wird, wie in Kapitel 2.1 erläutert, im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt, da u. a. für einen Teil der in Deutschland (außerhalb von klinischen Studien) behandelten Personen keine Daten vorgelegt wurden. Auf eine zusätzliche Darstellung des indirekten Vergleichs zwischen den Studien DEM CHILD RX und 190-901 wird daher verzichtet.

Die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator werden in der vorliegenden Nutzenbewertung aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt:

- Für die Nichtberücksichtigung dieser indirekten Vergleiche ist maßgeblich, dass aus den Unterlagen des pU nicht hervorgeht, wie die in den Studienunterlagen definierten Confounder identifiziert und selektiert wurden. Es ist somit nicht davon auszugehen, dass eine systematische Identifikation der Confounder durchgeführt wurde. Für einen validen Vergleich ist eine ausreichende Strukturgleichheit der Patientenpopulation sowie die Kenntnis und Berücksichtigung aller relevanten Confounder und Effektmodifikatoren als Adjustierungsvariablen notwendig.
- Zudem ist unklar, weshalb eine unterschiedliche Anzahl an Personen aus den Kontrollpopulationen zugewiesen werden sollte (1:1- vs. 1:3-Matching). Bezüglich des bei dem 3-Kriterien-Matching verwendeten Kriteriums „Gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele“ wird im Studienprotokoll der Studie 190-504 u. a. ausgeführt, dass Untersuchungen zum Zusammenhang dieses Kriterium mit dem Verlauf der Erkrankung notwendig erscheinen.
- Es liegen nur wenige Daten für Studie 190-901 vor. Das DEM-CHILD-Register, aus dem die Patientenpopulation für Studie 190-901 gebildet wurde, ist ein internationales Register, trotzdem werden Daten von nur 2 Studienzentren (Hamburg, Verona) ausgewählt. Es liegen keine Informationen zu früheren Therapien, Begleittherapien oder Vorerkrankungen vor. Eine Beurteilung der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen für den externen Vergleich mit den Interventionsstudien ist nicht möglich. Für die externen Kontrollpopulationen fehlen zudem Angaben zum Geburtsjahr der Patientinnen und Patienten sowie zu den Beobachtungszeiten. Es erfolgte zudem eine retrospektive Erhebung, u. a. auch zum HML-Score.
- Eine Überprüfung der Vollständigkeit, Repräsentativität und Selektion der externen Kontrollen ist derzeit nicht möglich.

Insgesamt ist auf Basis der vorliegenden Informationen daher nicht dargelegt, dass die Populationen der Interventionsstudien und die Kontrollpopulationen hinreichend vergleichbar sind bzw. für mögliche Unterschiede entsprechend adäquat adjustiert wurde. Die indirekten Vergleiche ohne Brückenkompator zwischen dem finalen Datenschnitt (10.12.2020) der Studie 190-202 und der Studie 190-901 NH3 sowie des Interimsdatenschnitts (26.04.2020) der Studie 190-203 und der Kontrollpopulation der Studie 190-901 NH2 werden jedoch im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt, da durch die verschiedenen vorgelegten Auswertungen ähnliche, teilweise stark ausgeprägte, Effekte ermittelt wurden.

## 2.6.2 Statistische Methoden für den indirekten Vergleich

Ein indirekter Vergleich ohne Brückenkompator war für die Studien 190-201/202 und 190-203 a priori mit einer externen Kontrolle, gebildet aus dem Register DEM CHILD (= Studie 190-901), für den Endpunkt „ML/HML-Skala“ definiert. Als explorativer Endpunkt wurde zudem das Gesamtüberleben für den finalen Datenschnitt der Studie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 untersucht.

### Studie 190-901 (gebildet aus dem Register DEM-CHILD)

- 190-901 NH2: Externe Kontrolle für den indirekten Vergleich mit Studie 190-203.
- 190-901 NH3: Externe Kontrolle für den indirekten Vergleich mit Studie 190-201/202 für den finalen Datenschnitt.

Gemäß pU umfassen beide Patientenpopulationen die gleichen Personen (vor Anwendung der Filterkriterien). Der Beobachtungszeitraum sei in der Population 190-901 NH3 länger als in der Population 190-901 NH2. Beobachtungszeiten wurden jedoch nicht eingereicht.

### Baseline

- Studie 190-201/202:
  - 300mg-Baseline: Letzte Messung vor der ersten 300mg-Infusion in Studie 190-201, entweder während der Dosis-Eskalation oder der stabilen Dosisphase (im Weiteren „300mg-Baseline“ genannt).
  - Studien-Baseline: Letzte Messung vor der ersten Infusion, unabhängig von der Dosierung zu Studienbeginn von 190-201.
- Studie 190-203: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion für Personen der Studie 190-203.
- Studien 190-901 NH2 und NH3: Für den indirekten Vergleich gilt das Alter (in Monaten zum Zeitpunkt der Untersuchung), zu dem das Matching stattfand, als Baseline.

### Gesamtüberleben

#### *Studie 190-201/202*

Die Analyse zum Gesamtüberleben war gemäß SAP als explorativer Endpunkt definiert und war a priori für die Auswertung des vollständigen Datensatzes (naiver Vergleich) und nach 1:1-Matching (3 Kriterien) vorgesehen. Post hoc wurde zudem ein 1:1-Matching mit 2 Kriterien für das Modul 4 durchgeführt.

Das Überleben wird für den indirekten Vergleich mittels 1:1-Matching (2 Kriterien und 3 Kriterien) ab Baseline bis zum Zeitpunkt des Todes (Ereignis) gemessen. Sofern kein Todeszeitpunkt bekannt ist, werden Personen zur letzten CLN2-Bewertung zensiert. Für die Auswertung des naiven indirekten Vergleichs ohne Matching wurde hingegen von Geburt bis zum Zeitpunkt des Todes (Ereignis) eine Analyse zum Gesamtüberleben vorgenommen.

Das Cox-Proportional-Hazard-Modell umfasste für alle Analysen der indirekten Vergleiche mit 1:1-Matching (2 Kriterien und 3 Kriterien) und für den naiven indirekten Vergleich ohne Matching den ML/HML-Score und das Alter jeweils zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen sowie den Genotyp (häufige Allele) und das Geschlecht als kategoriale Kovariablen.

#### *Studie 190-203*

Es war keine Auswertung für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ vorgesehen.

#### *Studie 190-901*

Es wurde die Zeit zwischen Geburt bzw. ab Baseline und dem Todeszeitpunkt für die Patientenpopulation der Studie 190-901 NH3 untersucht.

### **Krankheitsprogression gemessen mittels ML/HML-Skala**

Als primärer Endpunkt ist in beiden Studien die Untersuchung der Krankheitsprogression definiert. Es wird jedoch zwischen primären und supportiven Analysen in den SAP beider Interventionsstudien unterschieden.

Für Studie 190-201/202 war als primäre Auswertung des primären Endpunkts „Krankheitsprogression“ die Zeit bis zur Krankheitsprogression definiert. Diese wird in Studie 190-203 als supportive Analyse des primären Endpunkts beschrieben.

Für Studie 190-203 war als primäre Auswertung des primären Endpunkts „Krankheitsprogression“ die Rate der Krankheitsprogression definiert. Diese ist wiederum die supportive Analyse des primären Endpunkts der Studie 190-201/202.

#### Zeit bis zur Krankheitsprogression

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression wird gemäß der SAP der beiden Interventionsstudien als Zeit bis zum irreversiblen Rückgang um  $\geq 2$  Punkte oder eines irreversiblen Auftretens eines ML/HML-Score von 0 wie folgt definiert: Ein irreversibler Verlust von 2 Punkten ist jeder Rückgang um 2 Punkte oder mehr, der sich bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht in einen 1-Punkte-Rückgang verbessert hat. Ein irreversibler Wert von 0 ist eine Verschlechterung auf 0 Punkte, die bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht auf einen Wert  $> 0$  angestiegen war.

In Modul 4 wird die Zeit bis zur Krankheitsprogression als „Zeit bis zum *ersten* irreversiblen Verlust von 2 Punkten auf der ML-Skala oder bis zu einem ML-Score von 0 Punkten“ bezeichnet. Die Operationalisierung entspricht jedoch jener aus den Studienunterlagen zu „Zeit bis zum irreversiblen Rückgang“ um  $\geq 2$  Punkte oder eines irreversiblen Auftretens eines ML/HML-Score von 0.

#### *Studie 190-201/202*

Es wurden Ereigniszeitanalysen a priori ab 300mg-Baseline bis zur letzten Erhebung mittels Kaplan-Meier-Kurve und Cox-Proportional-Hazard-Modell (adjustiert für ML/HML-Score und Alter zu Baseline, Genom (häufige Allele) und Geschlecht) für das 1:1-Matching anhand 2 Kriterien ausgewertet und dargestellt. Zusätzlich wurden Ereigniszeitanalysen zur Untersuchung der Robustheit des indirekten Vergleichs anhand 3 Kriterien sowie für den naiven indirekten Vergleich ohne Matching berücksichtigt.

Als weitere supportive Analyse der primären Analyse wird „Zeit bis zu einem irreversiblen Score von 0 Punkten auf der ML/HML-Skala“ für das 1:1-Matching mit 2 Kriterien ausgewertet. Zusätzlich wurden Ereigniszeitanalysen zur Untersuchung der Robustheit des indirekten

Vergleichs anhand 3 Kriterien sowie für den naiven indirekten Vergleich ohne Matching berücksichtigt.

#### *Studie 190-203*

Es wurden die Kaplan-Meier-Kurve und eine Auswertung mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell für die gematchte Population nach 1:3-Matching mit 3 Kriterien durchgeführt. Anders als in Studie 190-202 erfolgte keine Adjustierung anhand weiterer Variablen, da gemäß pU die Studiengruppen in Bezug auf die wichtigsten Variablen gematcht wurden. Für den Interimsstudienbericht war eine Berechnung von p-Werten nicht vorgesehen.

#### Rate der Krankheitsprogression: Abfall des ML/HML-Scores skaliert auf 48 Wochen

Die Rate der Krankheitsprogression wird gemessen anhand der Veränderung des ML/HML-Scores skaliert auf 48 Wochen. Dazu wird folgende Berechnung verwendet:

Steigung:

$$(\text{ML-Score}_{\text{letzter Zeitpunkt}} - \text{ML-Score}_{\text{erster Zeitpunkt}}) / (\text{Zeitpunkt}_{\text{letzter Zeitpunkt}} - \text{Zeitpunkt}_{\text{erster Zeitpunkt}})$$

Rate der Krankheitsprogression:

$$(-1) \times (48 \times 7) \times \text{Steigung}$$

Definition des Startpunkts (ML-Score):

- Baseline-ML-Score < 6: Wenn der Wert < 6 ist, wird angenommen, dass die Patientin bzw. der Patient zu einem zufälligen Zeitpunkt in die Studie aufgenommen wurde, zu dem diese/r sich bei diesem Wert aufhält. Der Startpunkt ist Baseline. Die unten beschriebenen Bedingungen sind bei Vorliegen eines Baseline-Werts < 6 nicht gültig.
- Baseline-ML-Score = 6: Falls kein Punkteverlust im Verlauf der Studie auftritt, ist der Startpunkt Baseline.
- Baseline-ML-Score = 6: Falls ein Punkteverlust im Verlauf der Studie auftritt, gilt als Startpunkt der erste ML-Score < 6. Treten mehrere aufeinanderfolgende ML-Scores gleicher Werte auf, so wird der Zeitpunkt der mittleren Messung als Startpunkt verwendet.

Als Baseline ist für die externe Kontrolle der Wert des HML-Scores zum Zeitpunkt des Matchings definiert.

Definition des letzten Zeitpunkts: Letzte Messung mit einem ML-Score > 0.

#### *Studie 109-201/202*

Die Auswertung war eine supportive Analyse des primären Endpunkts (Krankheitsprogression) und wurde für das 1:1-Matching anhand von 3 Kriterien a priori geplant und für das 2-Kriterien-Matching zusätzlich post hoc für den ML/HML-Gesamtscore sowie für den naiven indirekten Vergleich ohne Matching anhand des 2-Sample t-Test ausgewertet.

#### *Studie 190-203*

Die Rate der Krankheitsprogression war die primäre Analyse des primären Endpunkts. Die Berechnung erfolgte wie in Studie 190-201/202. Als Startpunkt diente in allen Fällen der Baseline-Wert. Anders als in Studie 190-201/202 wird die Auswertung nach 1:3-Matching (3 Kriterien) mittels 2-Sample t-Test mit ungleicher Varianz vorgenommen. Der t-Test berücksichtigt die Gewichtung der Patientinnen und Patientinnen der Studie 190-901 NH2 gemäß der Anzahl an Matches (1/3, 1/2, 1 für jeweils 3, 2, 1 Matches).

### Veränderung zu Baseline

Für die indirekten Vergleiche beider Interventionsstudien wurde eine deskriptive Darstellung der Änderung zu Baseline des ML/HML-Gesamtscores pro Studienvisite durchgeführt.

Um eine deskriptive Bewertung der Werte zu gemeinsamen Zeitpunkten zu ermöglichen, wurden die Werte aller Personen der externen Kontrolle durch lineare Interpolation auf die Zeitpunkte der Interventionsstudien 190-201/202 bzw. 190-203 umgerechnet. Die Zeitpunkte für die Interpolation entsprechen dem Zeitplan der CLN2-Bewertungen in den Studien 190-201/202 bzw. 190-203. Wenn ein Analyse-Zeitpunkt nicht auf beiden Seiten von Messwerten umgeben war, aber eine einzelne Messung innerhalb von 28 Tagen vorlag, so wurde der Wert dieser Messung für die Imputation verwendet.

Die imputierten Daten der externen Kontrolle wurden so abgeschnitten, dass die Nachbeobachtungszeit nicht länger war als die entsprechenden imputierten Daten der Interventionsstudien.

Als Sensitivitätsanalyse wurde für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 eine Auswertung mittels Many-to-One-Matching vorgenommen. Da eine deskriptive Auswertung erfolgte, wird von einer Darstellung abgesehen.

### **Subgruppenanalysen**

Es wurden Subgruppenanalysen für beide Studien durchgeführt.

Für die Analyse zur Rate der Krankheitsprogression für Studie 190-201/202 wurde folgende Subgruppenanalyse durchgeführt:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter ( $\leq 48$ ,  $> 48$  Monate)
- Region (Deutschland, Andere)

Für Studie 190-203 werden für die Analyse zur Rate der Krankheitsprogression im SAP als Subgruppenanalyse berichtet:

- Personen, die einen Baseline-ML/HML-Score  $< 6$  (Teilnehmende zu Baseline in Krankheitsprogression) aufweisen.
- Personen, die einen Baseline-ML/HML-Score = 6 (nur asymptomatische Personen) aufweisen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse werden nicht berichtet aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ( $N < 10$ ) in den jeweiligen Subgruppen; bzw. in keiner der Subgruppen, u. a. zum Merkmal „Region“, traten mindestens 10 Ereignisse auf.

### **Fehlende Werte und Daten-Imputation**

#### Studie 190-901 für die Analysen mit 1:1-Matching (Studie 190-201/202) bzw. 3:1-Matching (Studie 190-203)

Die Erhebung des CLN2-Scores (Domänen M, L, V, S) in den externen Kontrollen 190-901 NH2 und NH 3 fand nicht regelmäßig statt und die Erhebungszeitpunkte entsprachen nicht den Visiten der Interventionsstudien 190-201/202 und 190-203.

- Um eine Analyse zwischen Interventions- und Kontrollpopulation zu bestimmten Zeitpunkten zu ermöglichen, wurden die Werte der CLN2-Bewertungsskala der Patientinnen und Patienten beider Studien zu folgenden Zeitpunkten imputiert:
  - Studien 190-201/202 und 190-901 NH3: Die nominalen Zeitpunkte waren Woche 4, 8, 12, [...] 144, 168. Bei Patientinnen und Patienten der Studie 190-901, bei denen



sich der Score zwischen 2 Visiten nicht änderte, wurde dieser Wert monatlich eingegeben.

- Studie 190-203: Bei Teilnehmenden der Population der Studie 190-190 NH2, bei denen sich der Score zwischen 2 Visiten nicht änderte, wurde dieser Wert monatlich eingegeben. Die nominalen Zeitpunkte waren Woche 4, 8, 12, [...] 144, 168.
- Es wurde eine lineare Interpolation durchgeführt. Lag lediglich ein Einzelwert innerhalb von 28 Tagen, bezogen auf den Analysetag, vor, wurde dieser berücksichtigt. Für den Fall, dass keine Werte vor und nach dem Analysetag vorlagen, aber ein Einzelwert innerhalb von 28 Tagen einschließlich, wurde der Einzelwert eingegeben.
- Die imputierten Daten der Studie 190-901 wurden gekürzt, um eine im Vergleich zur gematchten Patientenpopulation der Interventionsstudien längere Beobachtungszeit zu vermeiden.
- Bei Personen (Studie 190-901), bei denen sich der HML-Score während aufeinanderfolgender Visiten nicht änderte, wurde angenommen, dass der Score zwischen den Visiten stabil blieb.

Für die Analyse der Zeit bis zur Krankheitsprogression ist aufgrund der Anwendung von Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Proportional-Hazard-Modell keine Imputation notwendig. Für die Auswertung der Rate der Krankheitsprogression werden fehlende Werte nicht als Problem angesehen, da die Analyse auf Grundlage einer Schätzung der Steigung zwischen Baseline und der letzten Messung basiert.

### **Einschätzung der statistischen Analysen**

Es werden die Analysen für das 1:1-Matching anhand 2 Kriterien für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 und das 1:3-Matching anhand 3 Kriterien für den indirekten Vergleich der Studie 190-203 dargestellt. Zur Untersuchung der Robustheit des indirekten Vergleichs werden zudem für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 die Ergebnisse zum 1:1-Matching anhand 3 Kriterien sowie für beide Interventionsstudien die Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs ohne Matching dargestellt.

#### Gesamtüberleben

Die Analyse zum Gesamtüberleben war für den indirekten Vergleich mittels 1:1-Matching (2 Kriterien und 3 Kriterien) für den Zeitraum Baseline bis zum Zeitpunkt des Todes vorgesehen.

Die statistische Analyse anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells wird an sich als geeignet angesehen. Es wird nicht explizit angegeben, nach welcher Methode die Berechnung des p-Werts erfolgte (Cox-Proportional-Hazard Modell oder Log-Rank-Test).

#### Krankheitsprogression

Aufgrund der zum Teil retrospektiven Erhebung des HML-Scores in der externen Kontrolle und der unterschiedlichen, zum Teil geringerer Messhäufigkeit kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Es werden nur die Analysen zum ML/HML-Gesamtscore (0–6 Punkte) dargestellt.

#### Zeit bis zur Krankheitsprogression

Für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 und der externen Kontrolle 190-901 NH3 sowie der Studie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2 wurde die Zeit bis zur Krankheitsprogression, definiert als die Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von  $\geq 2$  Punkten auf der 6-Punkte-ML/HML-Skala oder eine Reduktion des ML-Scores auf einen Wert von 0, ausgewertet. Als supportive Analyse wurde für den indirekten Vergleich der Studie 190-

201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 „Zeit bis zu einem irreversiblen Score von 0 Punkten auf der ML/HML-Skala“ analysiert.

Die statistische Analyse anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells wird an sich als geeignet angesehen. Es wird nicht explizit angegeben, nach welcher Methode die Berechnung des p-Werts erfolgte (Cox-Proportional-Hazard Modell oder Log-Rank-Test).

#### Progressionsrate

Die Rate der Krankheitsprogression wird gemessen anhand der Veränderung des ML-Scores skaliert auf 48 Wochen. Für die Berechnung der Progressionsrate gingen ML/HML-Werte von  $> 0$  als letzte Messwerte in die Auswertung mit ein. Gemäß Modul 4 ist eine lineare Progression der Erkrankung bei einem ML/HML-Wert zwischen 1 und 5 zu beobachten. Es bleibt jedoch unklar, weshalb eine Reduktion des Scores von 6 auf 5 bzw. 1 auf 0 als nicht linear angesehen wird, wohingegen eine Reduktion von 2 auf 1 um einen Punkt als noch linear angesehen wird. Bei einer Veränderung des ML/HML-Gesamtscores auf 1 Punkt geht einher, dass für eine Domäne („Motorische Fähigkeiten“ und „Sprachvermögen“) ein Wert von 0 erreicht wird. Es ist unklar, weswegen bei einer Reduktion beider Domänen auf einen Wert von 0 (= ML/HML-Gesamtscore von 0) nicht von einer linearen Veränderung ausgegangen wird, wohingegen bei einer Reduktion bei nur einer Domäne auf einen Wert von 0 (= ML/HML-Gesamtscore von 1) von einer linearen Veränderung ausgegangen wird.

Die zum Teil retrospektive Erhebung des HML-Scores in der externen Kontrolle und die unterschiedliche, zum Teil geringere Messhäufigkeit kann zusätzlich zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Da das Ausmaß des Abfalls (Slope) lediglich anhand eines Anfangswerts (zu Baseline) und des jeweils vorhandenen „Endwerts“ bestimmt wurde, wäre zur Beurteilung dieses Verfahrens eine zeitliche Übersicht mit Messwerten wichtig; d. h. die Kenntnis der jeweiligen Messzeitpunkte dieser „Endwerte“ bzw. die resultierende jeweilige Beobachtungszeit bis zu diesem „Endmesswert“ des ML/HML-Scores.

Aufgrund dieser unklaren und nicht ausreichend begründeten Annahmen ist die Analyse mit Unsicherheiten behaftet.

Die statistischen Analysen als solche werden als geeignet angesehen.

#### Veränderung zu Baseline

Um einen deskriptiven Vergleich der Ergebnisse und die Änderung zu Baseline der externen Kontrollen 190-901 NH2 und NH3 zu den Visiten der Interventionsstudien 190-201/202 und 190-203 zu ermöglichen, werden die Werte der CLN2-Bewertungsskala der externen Kontrolle zu den Visiten der Interventionsstudien interpoliert. Hierdurch werden nicht die gemessenen Werte der externen Kontrolle verglichen, sondern die durch die lineare Interpolation geschätzten Werte. Inwieweit die Änderungen im HML-Score durchgehend einem linearen Verlauf folgen bleibt unklar. Ein Vergleich der Änderungen zu Baseline beider Studien kann daher nur geschätzt werden und ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Ergebnisse werden nur graphisch dargestellt. Aufgrund der rein deskriptiven Darstellung der Ergebnisse wird auf eine Darstellung der Sensitivitätsanalysen verzichtet.

### 2.6.3 Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs

Es wurden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator für folgende Interventionsstudien vorgelegt:

- Studie 190-201/202 ISE-Analyse (Datenschnitt: 30.11.2015): N = 23
- Studie 190-201/202 (finaler Datenschnitt: 10.12.2020): N = 23
- Studie 190-203 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2020): N = 14
- Registerstudie DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020): N = 24

Der indirekte Vergleich zu den Studien 190-201/202 ISE und DEM CHILD RX wird nicht ergänzend dargestellt (siehe Ausführungen in Abschnitt 2.1 und 2.6.1).

Die externe Kontrolle für den indirekten Vergleich für die Studien 190-201/202 und 190-203 wurde auf Grundlage des Registers DEM CHILD mit Personen gebildet, die nicht mit Cerliponase alfa behandelt wurden (Studie 190-901):

- 190-901 NH-Update 1 (Datenschnitt: Februar 2015): N = 74
- 190-901 NH-Update 3 (Datenschnitt: Februar 2021): N = 69
- 190-901 NH-Update 2 (Datenschnitt: August 2016): N = 69

Um eine für die Interventionsstudie vergleichbare Patientenpopulation der externen Kontrolle zu bilden, wurden Filterkriterien in Orientierung an den Ein-/Ausschlusskriterien der Interventionsstudie vor dem Matching angewandt (Filterkriterien siehe Tabelle 10). Ziel war es, eine auswertbare Population der Studie 190-901 für die indirekten Vergleiche zu bilden: 190-901 NH2 (N = 53) und 190-901 NH3 (N = 42).

#### Informationen zu den externen Vergleichspopulationen (Studie 190-901)

Nach Anwendung der Filterkriterien wurde ein Matching der externen Kontrollen mit den Interventionsstudien wie folgt durchgeführt:

- 1:1-Matching mittels 2 Kriterien post hoc für Modul 4: Studien 190-201/202 (N = 21) und 190-901 NH3 (N = 21)
- 1:1-Matching mittels 3 Kriterien a priori definiert: Studien 190-201/202 (N = 17) und 190-901 NH3 (N = 17)
- 1:3-Matching mittels 3 Kriterien a priori definiert: Studien 190-203 (N = 12) und 190-901 NH2 (N = 29)
- Naiver indirekter Vergleich ohne Matching anhand der auswertbaren Populationen:
  - Studien 190-201/202 (N = 23) und 190-901 NH3 (N = 42)
  - Studien 190-203 (N = 14) und 190-901 NH2 (N = 53)

Für das Matching standen folgende Kriterien zur Verfügung:

- 2-Kriterien-Matching: Gleicher ML/HML-Score zu Baseline, Altersunterschied  $\leq$  12 Monate zu Baseline.
- 3-Kriterien-Matching: Gleicher ML/HML-Score zu Baseline, Altersunterschied  $\leq$  3 Monate zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C $\rightarrow$ T, c.509.1G $\rightarrow$ C).

Es wird ein Algorithmus beschrieben, der das Ziel hat, die Anzahl der übereinstimmenden Paare zu maximieren (bezüglich Alter bzw. Alter und Anzahl häufig vorkommender Allele).

Für Teilnehmende der Studie 190-901 entspricht Baseline der Erhebung zum Zeitpunkt (Alter) des Matchings. Für die externe Kontrolle 190-901 sollte die Beobachtungsdauer mindestens 6 Monate und nach dem Matching nicht länger als die gesamte Nachbeobachtungszeit der Interventionsstudie betragen.

### **Begründung des Ausschlusses des indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator**

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator wird in der Nutzenbewertung aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt (Details siehe 2.6).

#### Keine systematische Literaturrecherche und Auswahl von Confoundern:

Es geht aus den Unterlagen des pU nicht hervor, wie die in den Studienunterlagen definierten Confounder identifiziert und selektiert wurden. Es ist somit nicht davon auszugehen, dass eine systematische Identifikation der Confounder durchgeführt wurde.

#### Informationen und Selektion der externen Vergleichspopulationen (Studie 190-901)

- Es können nur wenige Informationen zur Patientenpopulation des externen Vergleichs identifiziert werden, weshalb eine Überprüfung der Vollständigkeit, Repräsentativität und Selektion der externen Kontrollen für den indirekten Vergleich derzeit nicht möglich ist.
- DEM CHILD ist ein internationales Register, trotzdem wurden nur Patientinnen und Patienten aus den 2 Studienzentren Hamburg und Verona ausgewählt. Es ist unklar, ob die Grundgesamtheit des gesamten DEM-CHILD-Registers repräsentativ für CLN2 ist oder ob eher schwerere CLN2-Verläufe eingeschlossen werden und somit die historischen Kontrollen stärker betroffen sind.
- Aufgrund der zu erfüllenden Bedingungen der Filterkriterien (u. a. mindestens 2 HML-Werte zwischen 1 und 5 im Abstand von mindesten 6 Monaten) zur Bildung der auswertbaren Patientenpopulation der Studien 190-901 NH2 bzw. NH3 und aufgrund unzureichender Angaben zu den Patientencharakteristika der Populationen der Studien 190-901 NH-Update 2/3 (N = 63) und 190-901 NH2 (N = 53) bzw. NH3 (N = 42), können mögliche Selektionseffekte nicht ausgeschlossen werden. Nach Anwendung der Filterkriterien gingen 61 bzw. 77 % der externen Kontrolle 190-901 NH-Update 2/3 (N = 69) in die auswertbaren Patientenpopulationen der Studien 190-901 NH2 bzw. NH3 ein.
- Es liegen keine Informationen zu früheren Therapien, Begleittherapien oder Vorerkrankungen vor. Eine Beurteilung der Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen für den externen Vergleich mit den Interventionsstudien ist nicht möglich.

#### Datenqualität

- Die Datenerhebung erfolgte nicht zu festgelegten, regulären Zeitpunkten in der externen Kontrolle 190-901. Die Erhebung der CLN2-Bewertungsskala, inklusive des HML-Scores, erfolgte zum Teil ebenfalls retrospektiv unter der Annahme, dass die einzelnen Stufen der CLN2-Krankheitsskalen wichtigen Meilensteinen in der Entwicklung des Kindes entsprechen, an die sich die Eltern erinnern können.
- Für die Messung der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten wurden in den Studienpopulationen (190-201/202 und 190-203) und der Kontrollkohorte (Studie 190-901) unterschiedliche Skalenvarianten (ML-Skala und HML-Skala) verwendet, deren Validität und Vergleichbarkeit nicht abschließend belegt ist.
- Es fehlen Angaben zu den Geburtsjahren, weshalb unklar ist, inwiefern zeitlich historische Änderungen von Behandlungs- und Diagnostikkriterien einen Einfluss auf die Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs haben.
- Es fehlen Angaben zu den Erhebungszeiträumen und den Beobachtungszeiten der externen Kontrolle für die auswertbaren Patientenpopulationen nach Anwendung der Filterkriterien sowie für die gematchten Patientenpopulationen der Interventionsstudien und externen Kontrolle.
- Für die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator wurden Auswertungen zu den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „CLN2-Bewertungsskala“ vorgelegt, jedoch kein Vergleich für andere Endpunktkategorien wie z. B. „Sicherheit“. Eine vollständige Abwägung des Zusatznutzes unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen

Cerliponase alfa und der Behandlung in den externen Kontrollpopulationen ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.

#### Auswahl der Kriterien zum Matching

- Die Methodik und der angewandte Algorithmus des Matchings werden als geeignet angesehen, jedoch wird zur Maximierung der Bildung geeigneter Matching-Paare nicht ausreichend auf eine Strukturgleichheit zwischen beiden Patientenpopulationen geachtet. Es ist unklar, ob anhand der verwendeten Kriterien zum Matching die relevanten wesentlichen Variablen (Confounder) berücksichtigt wurden.
- Es fehlen Angaben für die Begründung der Auswahl des Kriteriums „Genotyp“ („Gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele“) oder weiterer Kriterien, sofern mit den vorgegeben 2 bzw. 3 Kriterien kein geeigneter Matching-Partner gefunden wurde.
- Es bleibt unklar, weshalb für Studie 190-203, anders als für Studie 190-201/202, ein 1:3-Matching vorgenommen wurde und in wie weit ein aktueller Datenschnitt der externen Kontrolle 190-901 NH3 (Datenschnitt: Februar 2021) anstelle des älteren Datenschnitts (190-901 NH2: Februar 2016) als externe Kontrolle angewandt werden könnte.

Im vorherigen Beschluss zu Cerliponase alfa [21,26,] wurde die Berücksichtigung des indirekten Vergleichs der Studie 190-201/202 ISE und der externen Kontrolle 190-901 NH1 aufgrund der sehr seltenen Erkrankung, der pädiatrischen Patientenpopulation und des deterministischen Krankheitsverlaufs als gerechtfertigt angesehen. Trotz der Einschätzung in dieser Nutzenbewertung, dass der indirekte Vergleich methodisch nicht valide ist, wird im vorliegenden Bewertungsverfahren der indirekte Vergleich ohne Brückenkomparator für die Studien 190-201/202 und 190-203 im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt, da durch die verschiedenen vorgelegten Auswertungen ähnliche, teilweise stark ausgeprägten Effekte ermittelt wurden.

Für Studie 109-202 wird das Matching mit 2 Kriterien als methodisch relevanter erachtet, aufgrund des unklaren Zusammenhangs zwischen Genotyp und Phänotyp (3-Kriterium-Matching). Zusätzlich werden jedoch auch die Ergebnisse des Matchings mit 3 Kriterien und des naiven indirekten Vergleichs ohne Matching als Robustheitsanalyse dargestellt. Da für Studie 190-203 nur ein 1:3-Matching mit der externen Kontrolle 190-901 NH2 anhand 3 Kriterien vorliegt, wird dieses sowie der naive indirekte Vergleich ohne Matching dargestellt.

#### **Statistische Analyseverfahren des indirekten Vergleichs**

Für beide Studien (190-201/202 und 190-203) war a priori ein indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator mit einer externen Kontrolle der Studie 190-901 geplant.

#### Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde nur in Studie 190-201/202 untersucht.

Die statistische Auswertung mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach ML/HML-Score und Alter jeweils zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen sowie Genotyp (häufige Allele) und Geschlecht als kategoriale Kovariablen, wird an sich als geeignet angesehen. Es wird jedoch nicht explizit angegeben, nach welcher Methode die Berechnung des p-Werts erfolgte (Cox-Proportional-Hazard-Modell oder Log-Rank-Test).

#### Krankheitsprogression

Als primärer Endpunkt ist in beiden Studien die Untersuchung der Krankheitsprogression definiert. Es wird jedoch zwischen primären und supportiven Analysen unterschieden.

Für Studie 190-201/202 war als primäre Auswertung des primären Endpunkts „Krankheitsprogression“ die Zeit bis zur irreversiblen Krankheitsprogression definiert. Diese wird in Studie 190-203 als supportive Analyse des primären Endpunkts beschrieben.

Für Studie 190-203 war als primäre Auswertung des primären Endpunkts die Rate der Krankheitsprogression definiert, diese ist wiederum die supportive Analyse des primären Endpunkts der Studie 190-201/202.

#### *Zeit bis zur Krankheitsprogression*

„Zeit bis zur Krankheitsprogression“ ist definiert als die Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von  $\geq 2$  Punkten auf der 6-Punkte-ML/HML-Skala oder eine Reduktion des ML-Scores auf einen Wert von 0. Bei CLN2 handelt es sich um eine progredient verlaufende Erkrankung, die nach Auftreten der ersten Symptome zu einem vollständigen psychomotorischen Funktionsverlust führt [33]. Die Auswertung mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell wird als geeignet angesehen. Es wird nicht explizit angegeben, nach welcher Methode die Berechnung p-Werts in Studie 190-201/202 erfolgte (Cox-Proportional-Hazard-Modell oder Log-Rank-Test).

#### *Rate der Krankheitsprogression*

Die Rate der Krankheitsprogression wird gemessen anhand der Veränderung des ML-Scores skaliert auf 48 Wochen. Für die Berechnung der Progressionsrate gingen ML/HML-Werte von  $> 0$  als letzte Messwerte in die Auswertung mit ein. Gemäß Modul 4 ist eine lineare Progression der Erkrankung bei einem ML/HML-Wert zwischen 1 und 5 zu beobachten. Es bleibt jedoch unklar, weswegen eine Reduktion des Scores von 6 auf 5 bzw. 1 auf 0 als nicht linear angesehen wird, wohingegen eine Reduktion von 2 auf 1 als linear angesehen wird. Mit einer Veränderung des ML/HML-Scores auf 1 geht bspw. einher, dass für eine Domäne („Motorische Fähigkeiten“ und „Sprachvermögen“) ein Wert von 0 erreicht wird. Aufgrund dieser unklaren und nicht ausreichend begründeten Annahmen ist die Analyse mit Unsicherheiten behaftet. Ungeachtet dieser Limitation werden die statistischen Analysen an sich als geeignet angesehen.

Bei der Analyse zu „Zeit bis zur Krankheitsprogression“ ergeben sich Unsicherheiten bezüglich des Umgangs mit Todesfällen in der Auswertung. Zudem konnten die medianen Beobachtungszeiten für die gematchten Populationen nicht identifiziert werden. Die Auswertung wird jedoch gegenüber jener zu „Rate der Krankheitsprogression“ aufgrund der oben genannten Limitationen bevorzugt.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

#### 3.1 Studiencharakteristika

In Tabelle 12 sind die Studiencharakteristika der Studien 190-201/202 und 190-203 dargestellt.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben der Studien 190-201/202 und 190-203

Allgemeine Angaben	190-201/202 <sup>1)</sup>	190-203 <sup>2)</sup>
ITT-Population <sup>3)4)</sup> , n (%)	23 (96) <sup>5)</sup>	14 (100)
Sicherheitspopulation <sup>6)</sup> , n (%)	24 (100)	14 (100)
Studie abgeschlossen, n (%)	23 (100)	10 (71) <sup>2)</sup>
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	7 (29)	1 (7,1)
Aufgrund von:		
Protokollspezifisches Rücknahmekriterium	2 (8)	- <sup>7)</sup>
Entzug Einverständniserklärung	1 (4)	0 (0)
Entzug Einverständnis durch Eltern bzw. Betreuer/in	4 (17)	0 (0)
Andere	- <sup>7)</sup>	1 (7,1)
<i>Behandlungsdauer in Wochen ab Studien-Baseline<sup>8)</sup></i>		
Median (min; max)	286,0 (0,1; 309,1)	141,9 (64,4; 142,6) <sup>9)</sup>
<i>Behandlungsdauer in Wochen ab 300mg-Baseline<sup>10)</sup></i>		
Median (min; max)	286 (0,1; 300,1)	-

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt: 10.12.2020.

<sup>2)</sup> Interimsdatenschnitt 26.04.2020.

<sup>3)</sup> Studie 190-201/202: Alle Personen, die die Studienmedikation erhalten haben, unabhängig von der Dosis, und bei denen zumindest ein Wirksamkeitsergebnis vorlag.

<sup>4)</sup> Studie 190-203: Alle eingeschlossenen Personen, die die Studienmedikation erhalten haben.

<sup>5)</sup> Eine Person der Studie 190-201 zog die Einverständniserklärung nach einer Infusion zurück.

<sup>6)</sup> Studien 190-201/202 und 190-203: Alle Personen, denen ein ICV-Zugang implantiert worden war.

<sup>7)</sup> Es wurden keine Angaben zu diesem Abbruchkriterien vorgenommen.

<sup>8)</sup> Studien-Baseline: Letzter Wert vor der ersten Infusion.

<sup>9)</sup> Für die Ergebnisse zur den SUE liegt ein Interimsdatenschnitt vom 26.04.2021 vor. Die mediane Behandlungsdauer beträgt 141,9 Wochen (min; max: 113,6; 142,6).

<sup>10)</sup> 300mg-Baseline: Letzter Wert vor der ersten 300mg-Infusion.

Abkürzungen: ICV: intrazerebroventrikulär; ITT: Intention-to-Treat; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 13 sind die Patientencharakteristika der Studien 190-201/202 und 190-203 dargestellt. Gemäß pU wiesen zum Screening alle Personen einen ML-Score zwischen 3 und 6 gemäß der Ein-/Ausschlusskriterien auf. Zu Studien-Baseline konnte bei 2 Personen ein ML-Score von 2 beobachtet werden, zu 300mg-Baseline wiesen 3 Personen einen ML-Score < 3 Punkte (n = 1 ML-Score von 1; n = 2 ML-Score von 2) auf.

*Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien 190-201/190-202 und 190-203; Sicherheitspopulation*

<b>Charakterisierung der Studienpopulationen</b>	<b>190-201/202 N = 24<sup>1)</sup></b>	<b>190-203 N = 14</b>
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	5,0 (1,29)	3,1 (1,45)
Median (min; max)	4,8 (3,3; 9,0)	2,7 (1,1; 6,0)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>		
< 2 Jahre	k. A.	5 (36)
≥ 2 Jahre	k. A.	9 (64)
≤ 5 Jahre	15 (63)	k. A.
> 5 Jahre	9 (38)	k. A.
<i>Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)<sup>1)</sup></i>		
Mittelwert (SD)	N = 23 3,4 (1,07)	N = 7 2,6 (1,49)
Median (min; max)	3,0 (2,5; 6,3)	2,4 (0; 4,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	9 (38)	8 (57,1)
weiblich	15 (63)	6 (42,9)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
weiß	23 (96)	14 (100)
asiatisch	1 (4)	0
<i>Region, n (%)</i>		
Deutschland	12 (50)	10 (83) <sup>1)</sup>
Italien	6 (25)	0 (0) <sup>1)</sup>
UK	3 (12,5)	k. A. <sup>1)</sup>
USA	3 (12,5)	2 (17) <sup>1)</sup>
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn bei ≥ 50 %, n (%)</i>		
Jegliche Begleitmedikation	24 (100)	14 (100)
Anilide	23 (96)	12 (86)
Anticholinergika	17 (71)	11 (79)
Benzodiazepin-Derivate	21 (88)	9 (64)
Fettsäurederivate	21 (88)	8 (57)
Glukokortikoide	21 (88)	13 (93)
Halogenierte Hydrocarbone	18 (75)	-
Opioid-Anästhetika	17 (71)	-
Osmotisch aktive Laxantien	13 (54)	-
Andere Antiepileptika	19 (79)	-
Andere dermatologische Präparate	13 (54)	-
Andere allgemeine Anästhetika	23 (96)	14 (100)
Andere quartäre Ammonium-Verbindungen	16 (67)	-
Piperazin-Derivate	20 (83)	14 (100)
Propionsäure-Derivate	20 (83)	13 (93)
Cephalosporine der 2. Klasse	12 (50)	-
Selektive Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten	14 (58)	-
Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt	20 (83)	7 (50)
Cephalosporine der 3. Klasse	13 (54)	-





Charakterisierung der Studienpopulationen	190-201/202 N = 24 <sup>1)</sup>	190-203 N = 14
<i>Genetik, n (%)</i>		
c.622C>T x2	5 (21)	
c.509-1G>C x2	2 (8)	
c.622C>T, c.509-1G>C	2 (8)	
c.622C>T, andere	4 (17)	k. A.
c.622C>T, fehlend	0	
c.509-1G>C, andere	4 (17)	
andere x2	7 (29)	
fehlend	0	
<i>Mind. eine Vorerkrankung ≥ 15 % nach SOC und PT, n (%)</i>		
Angeborene, familiäre und genetische Störungen	24 (100)	14 (100)
NCL	24 (100)	14 (100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (100)	3 (21)
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (67)	-
Entwicklungsverzögerung	10 (42)	-
Gangstörung	6 (25)	-
Erkrankungen des Nervensystems	24 (100)	-
Epilepsie	19 (79)	-
Ataxie	15 (63)	-
Sprachstörung	15 (63)	-
eingeschränkte psycho-motorische Fähigkeiten	10 (42)	9 (64)
Dysarthrie	6 (25)	6 (43)
Krampfanfall	6 (25)	5 (36)
Sprechstörung	5 (21)	4 (29)
Entwicklungsbedingte Sprechstörung	8 (33)	-
Hypotonie	5 (21)	-
Kognitive Störung	4 (17)	-
Dystonie	4 (17)	-
Babinski Reflex	5 (21)	8 (57)
Myoklonie	7 (29)	-
Tremor	4 (17)	3 (21)
Psychiatrische Störungen	13 (54)	-
Schlaflosigkeit	4 (17)	-
Nieren- und Harnwegserkrankungen	4 (17)	-
Inkontinenz	4 (17)	-
<i>CLN2-ML-Wert (0–6 Punkte) zu Baseline</i>		
Mittelwert (SD)	3,6 (1,06)	2,4 (0,93)
Median (min; max)	3 (2; 6)	3,0 (0; 3)
<i>CLN2-ML-Wert (0–6 Punkte) zu 300mg-Baseline</i>		
Mittelwert (SD)	3,5 (1,18)	n. r.
Median (min; max)	3 (1; 6)	
<i>CLN2-ML-Wert (0–6 Punkte) zu Baseline, n (%)</i>		
6	2 (8)	7 (50)
5	2 (8)	1 (7,1)
4	6 (25)	3 (21)
3	12 (50)	1 (7)
2	2 (8)	1 (7)
1	0 (0)	1 (7)

Charakterisierung der Studienpopulationen	190-201/202 N = 24 <sup>1)</sup>	190-203 N = 14
<i>CLN2-ML-Wert zu 300mg-Baseline, n (%)</i>		
6	2 (8)	n. r.
5	2 (8)	
4	6 (25)	
3	11 (46)	
2	2 (8)	
1	1 (4)	
<i>CLN2-MLVS-Gesamtwert (0–12 Punkte) zu Baseline</i>		
Mittelwert (SD)	8,3 (1,78)	10,3 (2,55)
Median (min; max)	8,0 (4; 12)	11,5 (3,0;11,0)
<i>CLN2-MLVS-Gesamtwert zu Baseline, n (%)</i>	23 <sup>1)</sup>	14
12	1 (4)	7 (50)
11	1 (4)	1 (7)
10	2 (9)	3 (21)
9	5 (22)	0 (0)
8	5 (22)	2 (14)
7	4 (17)	0 (0)
6	4 (17)	0 (0)
4	1(4)	0 (0)
3	0 (0)	1 (7)

<sup>1)</sup> Daten beziehen sich auf die gematchte Population (N = 12).

<sup>2)</sup> Daten beziehen sich auf die ITT-Population (N = 23), die eine Person weniger umfasst als die Sicherheitspopulation (N = 24).

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; ML: Motor/Language; MLVS: Motor/Language/Vision/Seizures; NCL: Neuronale Ceroid-Lipofuszinose; n. r.: nicht relevant; PT: Preferred Term; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse.

## 3.2 Mortalität

Es wurden in beiden Studien keine Todesfälle berichtet.

## 3.3 Morbidität

### CLN2-Bewertungsskala

#### Zeit bis zur irreversiblen Krankheitsprogression

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression für Studie 190-201/202 bis zum finalen Datenschnitt (10.12.2020) ist in Tabelle 14 dargestellt. Die Auswertung war für den naiven indirekten Vergleich ohne Matching der ITT-Populationen (N = 23) mit der externen Kontrolle der Studie 190-901 (N = 42) vorgesehen und lag nur für Studie 190-201/202 vor.

**Tabelle 14: Ergebnisse zu „Zeit bis zur irreversiblen Krankheitsprogression“ für den CLN2-ML-Score (0–6 Punkte) für Studie 190-201/202; ITT-Population, finaler Datenschnitt: 10.12.2020**

<b>Studie 190-201/202 Zeit bis zur irreversiblen Krankheitsprogression<sup>1)</sup></b>	<b>ITT-Population N = 23</b>
Ereignis <sup>2)</sup> , n (%)	12 (52)
Zensurierungen <sup>2)</sup> , n (%)	11 (48)
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max) <sup>3)</sup>	286 (0,1; 300,1)
Mediane Zeit bis zum ersten Rückgang <sup>4)</sup> [95%-KI]	272 [199; n. e.]

<sup>1)</sup> Ein irreversibler Verlust von  $\geq 2$  Punkten ist jeder Rückgang um 2 Punkte oder mehr, der sich bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht verbessert hat. Ein irreversibler Wert von 0 ist eine Verschlechterung auf 0 Punkte, die bis zur letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht auf einen Wert  $> 0$  angestiegen ist.

<sup>2)</sup> Die Benennung der Ereignisse und Zensurierungen wurden für die Nutzenbewertung entsprechend der graphischen Darstellung mit der Kaplan-Meier-Kurve angepasst. Als Ereignis wird das Erreichen einer Krankheitsprogression definiert. Zensurierungen wurden gemäß Modul 4 und Studienbericht ursprünglich bei der letzten Erhebung des CLN2-Scores durchgeführt. Als Ereignis war ursprünglich das Ansprechen (keine Krankheitsprogression) definiert.

<sup>3)</sup> Mediane Behandlungsdauer bis zum finalen Datenschnitt.

<sup>4)</sup> Gemäß Studienbericht wird die Zeit bis zum ersten Rückgang genannt. Von der Operationalisierung her entspricht dies jedoch der Zeit bis zur irreversiblen Krankheitsprogression.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; n. e.: nicht erreichbar; ITT: Intention-to-Treat.

### Zeit bis zur Manifestation der CLN2-Erkrankung

In Studie 190-203 wurde die Zeit bis zur Manifestation der CLN2-Erkrankung für Personen mit einem MLVS-Score von 12 zu Baseline untersucht und wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Zu Baseline waren 7 Personen (50 %) in Studie 190-203 (N = 14) asymptomatisch (MLVS-Score = 12). Bei 3 Personen (21 %) konnten erste Symptome (MLVS-Score  $< 12$ ) am 164., 450., bzw. 711. Tag nach Baseline beobachtet werden.

### Progressionsrate

In Tabelle 15 sind die Ergebnisse der Progressionsrate für die Studien 190-201/202 und 190-203 ergänzend dargestellt. Eine Analyse der Progressionsrate war für den naiven indirekten Vergleich ohne Matching der beiden ITT-Populationen (190-201/202: N = 23; 190-203: N = 14) mit der externen Kontrolle der Studie 190-901 vorgesehen.

**Tabelle 15: Ergebnisse zur Progressionsrate für Studien 190-201/202 (finaler Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-203 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2020); ITT-Population**

<b>Progressionsrate (Punktverlust skaliert auf 48 Wochen)<sup>1)</sup></b>	<b>190-201/202 N = 232)</b>	<b>190-203 N = 14<sup>3)</sup></b>
n	23	14
Mittelwert (SD)	0,38 (0,50)	0,10 (0,27)
Median (min; max)	0,30 (0,00; 2,18)	0,00 (-0,28; 0,67)

<sup>1)</sup> Die Progressionsrate der Erkrankung wird gemessen anhand des Punktevverlusts der CLN2-Krankheitsskala skaliert auf 48 Wochen. Die Progressionsrate wird als positive Zahl dargestellt, wobei höhere Werte einer schnelleren Krankheitsprogression entsprechen.

<sup>2)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer der Studie 190-201/202 betrug in Wochen ab 300mg-Baseline 286,0 Wochen (min; max: 0,1; 300,1).

<sup>3)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer der Studie 190-203 (ITT-Population: N = 14) betrug 141,9 Wochen (min; max: 64,4; 142,6).

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; ITT: Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung.

### Veränderung der ML-Skala, MLV-Skala und MLVS-Gesamtskala zu Baseline

#### *Studie 190-201/202*

In Tabelle 16 sind für Studie 190-201/202 die Ergebnisse der Änderung zu Baseline für die ML-, MLV- und MLVS-Gesamtskala dargestellt. Zu Woche 281 zeigt sich für die ML-Skala eine Verringerung des Scores um im Median 1,5 Punkte. Für die ergänzend dargestellten MLV- und MLVS-Skalen zeigt sich im Median eine Reduktion um 1,0 bzw. 3,0 Punkte.

*Tabelle 16: Ergebnisse zur CLN2-Bewertungsskala, Veränderung zu Baseline, Studie 190-201/202; ITT-Population, finaler Datenschnitt: 10.12.2020*

Studie 190-201/202 CLN2-Bewertungsskala	ITT-Population (N = 23) <sup>1)</sup>		
	ML-Skala (0–6 Punkte) <sup>2)</sup>	MLV-Skala (0–9 Punkte) <sup>3)</sup>	MLVS-Skala (0–12 Punkte) <sup>4)</sup>
<i>300mg-Baseline<sup>5)</sup></i>			
n	23	23	23
Mittelwert (SD)	3,5 (1,2)	6,3 (1,3)	8,0 (1,8)
Median (min; max)	3,0 (1,0; 6,0)	6,0 (4,0; 9,0)	8,0 (4,0; 12,0)
<i>Woche 281<sup>6)</sup></i>			
n	18	18	18
Mittelwert (SD)	2,1 (1,08)	3,7 (1,6)	6,0 (2,14)
Median (min; max)	2,0 (1,0; 4,0)	3,5 (1,0; 7,0)	6,0 (1,0; 10,0)
<i>Änderung von Baseline zu Woche 281<sup>6)</sup></i>			
n	18	18	18
Mittelwert (SD)	-1,2 (0,94)	-2,4 (1,25)	-1,7 (2,45)
Median (min; max)	-1,5 (-2,0; 1,0)	-3,0 (-5,0; -1,0)	-1,0 (-8,0; 2,0)

<sup>1)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer der Studie 190-201/202 betrug in Wochen ab 300mg-Baseline 286,0 (min; max: 0,1; 300,1).

<sup>2)</sup> ML-Skala umfasst die Domänen „Motorische Funktion“ und „Sprachliche Funktion“.

<sup>3)</sup> Umfasst die ML-Skala plus „Sehvermögen“ (0–9 Punkte).

<sup>4)</sup> Umfasst die ML-Skala plus „Sehvermögen“ und „Krampfanfälle“ (0–12 Punkte).

<sup>5)</sup> Baseline ist die letzte Beobachtung vor der ersten 300mg-Dosis Cerliponase alfa.

<sup>6)</sup> Letzte verfügbare Messung, bei der Werte zur Berechnung einer Veränderung zu Baseline von  $\geq 70\%$  der Teilnehmenden verfügbar waren.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; ITT: Intention-to-Treat; ML: Motor/Language; MLV: Motor/Language/Vision; MLVS: Motor/Language/Vision/Seizure; SD: Standardabweichung.

#### Studie 190-203

In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der Studie 190-203 zur Änderung der ML-Skala und der ergänzend dargestellten MLV- und MLVS-Skalen für den Interimsdatenschnitt (26.04.2020) dargestellt. Bis Woche 145 zeigte sich im Median keine Veränderung, durchschnittlich zeigte sich eine Reduktion um 0,4 Punkte auf der ML- und MLVS-Skala, und um 0,7 Punkte auf der MLV-Skala.

*Tabelle 17: Ergebnisse zur CLN2-Bewertungsskala, Veränderung zu Baseline, Studie 190-203; ITT-Population, Interimsdatenschnitt: 26.04.2020*

Studie 190-203 CLN2-Bewertungsskala	ITT-Population (N = 14) <sup>1)</sup>		
	ML-Skala (0–6 Punkte) <sup>2)</sup>	MLV-Skala (0–9 Punkte) <sup>3)</sup>	MLVS-Skala (0–12 Punkte) <sup>4)</sup>
<i>Baseline<sup>5)</sup></i>			
n	14	14	12
Mittelwert (SD)	4,6 (1,7)	7,6 (1,9)	10,3 (2,6)
Median (min; max)	5,5 (1; 6)	8,5 (3; 9)	11,5 (3; 12)

Studie 190-203 CLN2-Bewertungsskala	ITT-Population (N = 14) <sup>1)</sup>		
	ML-Skala (0–6 Punkte) <sup>2)</sup>	MLV-Skala (0–9 Punkte) <sup>3)</sup>	MLVS-Skala (0–12 Punkte) <sup>4)</sup>
<i>Woche 145<sup>5)</sup></i>			
n	11	11	11
Mittelwert (SD)	3,9 (1,9)	6,5 (2,5)	9,5 (2,5)
Median (min; max)	4,0 (2; 6)	7,0 (3; 9)	10 (6; 12)
<i>Änderung von Baseline zu Woche 145<sup>6)</sup></i>			
n	11	11	11
Mittelwert (SD)	-0,4 (0,9)	-0,7 (1,1)	-0,4 (1,5)
Median (min; max)	0,0 (-2; 1)	0,0 (-3; 0)	0,0 (-3; 3)

<sup>1)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer der Studie 190-203 betrug in Woche 141,9 (min; max: 64,4; 142,6).

<sup>2)</sup> ML-Skala umfasst die Domänen „Motorische Funktion“ und „Sprachliche Funktion“.

<sup>3)</sup> Umfasst die ML-Skala plus „Sehvermögen“ (0–9 Punkte).

<sup>4)</sup> Umfasst die ML-Skala plus „Sehvermögen“ und „Krampfanfälle“ (0–12 Punkte).

<sup>5)</sup> Baseline ist die letzte Messung vor der ersten Infusion.

<sup>6)</sup> Letzte verfügbare Messung, bei der Werte zur Berechnung einer Veränderung zu Baseline von  $\geq 70\%$  der Teilnehmenden verfügbar waren.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; ITT: Intention-to-Treat; ML: Motor/Language; MLV: Motor/Language/Vision; MLVS: Motor/Language/Vision/Seizure; SD: Standardabweichung.

## Denver II

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Entwicklungsskala Denver II beschrieben. Ergebnisse lagen für Studie 190-202 bis Woche 217 vor. Es bleibt unklar, ob eine Auswertung aller 4 Domänen oder nur der Domänen „Sprache“ und „Grobmotorik“ ab 300mg-Baseline der Studie 190-201 vorgesehen war. Zu Woche 217 wurden Ergebnisse von 18 Personen (78 %) berichtet.

Auf eine Darstellung der Veränderung des Gesamtscores im Vergleich zu Baseline der Studie 190-202 wird verzichtet, da die Teilnehmenden bereits in Studie 190-201 eine Behandlung mit Cerliponase alfa erhalten haben.

*Tabelle 18: Ergebnisse zur Entwicklungsskala Denver II in Studie 190-201/202; ITT-Population, finaler Datenschnitt: 10.12.2020*

Studie 190-201/202 Denver II	ITT-Population (N = 23)		
	Normal <sup>1)</sup> n (%)	Verdächtig <sup>2)</sup> n (%)	Nicht prüfbar <sup>3)</sup> n (%)
190-201: 300mg-Baseline <sup>4)</sup>	0 (0)	23 (100)	0 (0)
190-202: Woche 217 <sup>5)</sup> verdächtig	-	18 (78)	-

<sup>1)</sup> Maximal einmal „Vorsicht“, keine „Verzögerung“.

<sup>2)</sup> Zwei oder mehrmals „Vorsicht“ und/oder maximal eine „Verzögerung“.

<sup>3)</sup> Patientin/Patient verweigert die Durchführung von ein oder mehreren Aufgaben, die von 90 % der gesunden Kinder in einem jüngeren Alter durchgeführt werden können.

<sup>4)</sup> Letzte Messung vor der ersten Infusion von Cerliponase alfa 300 mg.

<sup>5)</sup> Letzte verfügbare Messung.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat.

### **3.4 Lebensqualität**

#### **PedsQL-Modul: Parent Report for Toddlers**

Daten für den Endpunkt liegen nur für Studie 190-201/202, nicht jedoch für den Interimsdatenschnitt der Studie 190-203 vor.

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse zum Endpunkt „PedsQL-Modul: Parent Report for Toddlers“ (2–4 Jahre) dargestellt. Der Fragebogen wurde unabhängig des Alters des Kindes in Studie 190-201/202 zur Erhebung der Lebensqualität verwendet.

Es zeigte sich zu Woche 193 der Studie 190-202 (entspricht Woche 242 der Gesamtstudie 190-201/202) im Vergleich zu Baseline der Studie 190-201 im Mittel eine Reduktion des Gesamtwerts um 15,2 Punkte. Für die Domänen zeigten sich – mit Ausnahme der Domäne „Emotionale Kompetenzen“, für die sich ein Anstieg zeigte – unterschiedlich starke Reduktionen.

Tabelle 19: Ergebnisse zur Lebensqualität – PedsQL-Modul „Parent Report for Toddlers“ der Studie 190-201/190-202; ITT-Population, finaler Datenschnitt: 10.12.2020

Studie 190-201/202 PedsQL-Modul: „Parent Report for Toddlers“	ITT-Population (N = 23)					
	Körperliche Kompetenzen <sup>1)</sup>	Emotionale Kompetenzen <sup>1)</sup>	Soziale Kompetenzen <sup>1)</sup>	Schulische Fähigkeiten <sup>1)</sup>	Psychosozialer Summenscore <sup>2)</sup>	Gesamtscore <sup>3)</sup>
<i>Baseline<sup>4)</sup></i>						
n	23 (100)	22 (95,7)	23 (100)	22 (95,7)	23 (100)	23 (100)
Mittelwert (SD)	63,5 (22,15)	70,2 (20,67)	49,8 (15,85)	57,0 (19,64)	59,0 (12,40)	60,7 (12,80)
Median (min; max)	62,5 (25,0; 100,0)	70,0 (15,0; 100,0)	50,0 (25,0; 85,0)	58,3 (25,0; 100,0)	57,7 (30,8; 82,5)	59,5 (40,5; 81,9)
<i>190-202: Woche 193<sup>5)</sup></i>						
n	19 (82,6)	19 (82,6)	19 (82,6)	19 (82,6)	19 (82,6)	19 (82,6)
Mittelwert (SD)	33,2 (17,65)	70,0 (14,24)	37,1 (15,75)	44,7 (17,83)	51,5 (11,86)	44,5 (12,37)
Median (min; max)	28,1 (12,5; 78,1)	70,0 (40,0; 100,0)	35,0 (5,0; 75,0)	41,7 (8,3; 83,3)	50,0 (23,1; 71,2)	41,7 (20,2; 69,0)
<i>190-202: Änderung von Baseline zu Woche 193<sup>5/6)</sup></i>						
n	19 (82,6)	18 (78,3)	19 (82,6)	18 (78,3)	19 (82,6)	19 (82,6)
Mittelwert (SD)	-30,9 (23,38)	2,2 (20,45)	-10,3 (15,04)	-13,2 (25,89)	-5,6 (10,58)	-15,2 (12,67)
Median (min; max)	-28,1 (-71,9; 21,9)	5,0 (-45,0; 45,0)	-10,0 (-35,0; 30,0)	-12,5 (-75,0; 33,3)	-7,7 (-23,1; 15,2)	-13,1 (-33,3; 14,3)

<sup>1)</sup> Jedes Item wurde auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (nie) bis 4 (fast immer) bewertet. Die Werte wurden wie folgt in eine Skala von 0 bis 100 umgewandelt: 0 = 100; 1 = 75; 2 = 50; 3 = 25; 4 = 0. Die zu erreichende Punktzahl liegt zwischen 0 und 100. Höhere Punktzahlen deuten auf eine bessere Lebensqualität hin.

<sup>2)</sup> Psychosozialer Summenscore setzt sich aus den Dimensionen „Emotionale Kompetenzen“, „Soziale Kompetenzen“ und „Schulische Fähigkeiten“ zusammen.

<sup>3)</sup> Summe aller Dimensionen: „Körperliche Kompetenzen“, „Emotionale Kompetenzen“, „Soziale Kompetenzen“ und „Schulische Fähigkeiten“.

<sup>4)</sup> Baseline ist der letzte Wert vor der ersten Infusion (Studien-Baseline).

<sup>5)</sup> Letzte verfügbare Messung, bei der Werte zur Berechnung einer Veränderung zu Baseline von  $\geq 70\%$  der Teilnehmenden zu Baseline und der Visite verfügbar waren.

<sup>6)</sup> Entspricht Woche 242 ab Beginn der Studie 190-201.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

### 3.5 Sicherheit

Die deskriptive Zusammenfassung der Sicherheit für die Studien 190-201/202 sowie 190-203 findet sich in den Tabellen 20 bis 24.

Die mittlere Behandlungsdauer in Wochen betrug in Studie 190-201/202 für jegliche Dosis 263,2 Wochen (SD: 67,9). In Studie 190-203 lag die mittlere Behandlungsdauer für jegliche Dosis bei 127,0 Wochen (SD: 26,9) zum Interimsdatenschnitt vom 26.04.2020 bzw. bei 136,2 Wochen (SD: 10,8) zum Interimsdatenschnitt vom 26.04.2021.

*Tabelle 20: Zusammenfassung der UE in den Studien 190-201/202 (Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-203 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2020); Sicherheitspopulation*

Zusammenfassung der UE	190-201/202 <sup>1)</sup> N = 24 <sup>2)</sup> n (%)	190-203 <sup>2)</sup> N = 14 <sup>2)</sup> n (%)
Personen mit mindestens einem ...		
UE	24 (100)	14 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	k. A. <sup>4)</sup>	9 (64)
SUE	21 (88)	12 (86) <sup>5)</sup>
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	0 (0)

<sup>1)</sup> Mediane Beobachtungsdauer zwischen Baseline und Datenschnitt beträgt 286,0 Wochen (min; max: 0,1; 309,1).

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation: Alle Personen, denen ein ICV-Port implantiert worden war.

<sup>3)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer beträgt ab erster Dosis der Studienmedikation und Interimsdatenschnitt (26.04.2020) 141,9 Wochen (min; max: 64,4; 142,6).

<sup>4)</sup> Es wurden im Studienbericht die Gesamtraten der UE separat nach CTCAE-Grad 3 und 4 berichtet. UE CTCAE-Grad 3 traten bei 16 Personen (67 %) auf, CTCAE-Grad 4 traten bei 3 Personen (13 %) auf.

<sup>5)</sup> Für SUE liegt ein Interimsdatenschnitt vom 26.04.2021 vor. Die mediane Beobachtungszeit beträgt 141,9 Wochen (min; max: 113,6; 142,6).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICV: intrazerebroventrikulär; k. A.: keine Angabe; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

#### Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % nach SOC und PT

*Tabelle 21: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach SOC und PT in den Studien 190-201/202 (finaler Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-203 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2020); Sicherheitspopulation*

UE mit Inzidenz ≥ 10 % <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	190-201/202 <sup>1)2)</sup> N = 24 n (%)	190-203 <sup>2)3)</sup> N = 14 n (%)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>24 (100)</b>	<b>14 (100)</b>
Dystonie	11 (46)	3 (21)
Epilepsie	13 (54)	2 (14)
Babinski-Reflex	9 (38)	6 (43)
Kopfschmerzen	4 (17)	- <sup>4)</sup>
Myklonie	10 (42)	- <sup>4)</sup>
Pleozytose	6 (25)	- <sup>4)</sup>





<b>UE mit Inzidenz ≥ 10 %</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>190-201/202<sup>1)2)</sup></b> <b>N = 24</b> <i>n (%)</i>	<b>190-203<sup>2)3)</sup></b> <b>N = 14</b> <i>n (%)</i>
Krampfanfall	14 (58)	3 (21)
Tremor	11 (46)	2 (14)
Generalisierter tonisch-klonischer Anfall	16 (67)	6 (43)
Petit-mal-Epilepsie	8 (33)	– <sup>4)</sup>
Partieller Krampfanfall	7 (29)	3 (21)
Sprechstörung	6 (25)	– <sup>4)</sup>
Sprachstörung	5 (21)	– <sup>4)</sup>
Athetosis	4 (17)	– <sup>4)</sup>
Dyskinesie	4 (17)	2 (14)
Ataxie	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Atonischer Krampfanfall	3 (13)	2 (14)
Bewegungsstörung	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Muskelspasmen	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Monoklonische Epilepsie	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Krampfanfall-Cluster	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Entwicklungsbedingte Sprechstörung	– <sup>4)</sup>	5 (36)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>24 (100)</b>	<b>13 (93)</b>
Gastroenteritis	9 (38)	7 (50)
Pharyngitis	7 (29)	– <sup>4)</sup>
Rhinitis	13 (54)	3 (21)
Infektion der oberen Atemwege	21 (88)	12 (86)
Virusinfektion der oberen Atemwege	19 (79)	3 (21)
Virusinfektion	9 (38)	2 (14)
Vorrichtungsbedingte Infektion	9 (38)	– <sup>4)</sup>
Konjunktivitis	6 (25)	– <sup>4)</sup>
Infektion der Atemwege	6 (25)	– <sup>4)</sup>
Influenza	5 (21)	4 (29)
Tonsillitis	5 (21)	2 (14)
Otitis media	4 (17)	2 (14)
Rhinovirus-Infektion	4 (17)	– <sup>4)</sup>
Bronchitis	3 (13)	2 (14)
Infektion der unteren Atemwege	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Harnwegsinfektion	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Coronavirus-Infektion	– <sup>4)</sup>	3 (21)



<b>UE mit Inzidenz <math>\geq</math> 10 %</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>190-201/202<sup>1)2)</sup></b> <b>N = 24</b> <i>n (%)</i>	<b>190-203<sup>2)3)</sup></b> <b>N = 14</b> <i>n (%)</i>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>23 (96)</b>	<b>13 (93)</b>
Entwicklungsverzögerung	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Gangstörung	12 (50)	– <sup>4)</sup>
Fieber	20 (83)	12 (86)
Abasie	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Komplikationen mit der Vorrichtung	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Schmerzen	3 (13)	– <sup>4)</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>23 (96)</b>	<b>10 (71)</b>
Obstipation	13 (54)	3 (21)
Diarrhö	9 (38)	2 (14)
Dysphagie	13 (54)	4 (29)
Erbrechen	19 (79)	5 (36)
Unterleibsschmerzen	6 (25)	2 (14)
Zahnkaries	5 (21)	2 (14)
Hypersalivation	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Zahnen	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Zahnschmerzen	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Stomatitis	– <sup>4)</sup>	2 (14)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>21 (88)</b>	<b>10 (71)</b>
Sturz	8 (33)	– <sup>4)</sup>
Prellung	8 (33)	4 (29)
Kopfverletzung	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Prozedurbedingte Schmerzen	3 (13)	– <sup>4)</sup>
Probleme bei der Verwendung der Vorrichtung	– <sup>4)</sup>	2 (14)
Fremdkörper	– <sup>4)</sup>	2 (14)
Hautabschürfung	– <sup>4)</sup>	2 (14)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>17 (71)</b>	<b>6 (43)</b>
Anomales Verhalten	4 (17)	– <sup>4)</sup>
Schlaflosigkeit	5 (21)	2 (14)
Reizbarkeit	5 (21)	– <sup>4)</sup>
Schlafstörung	9 (38)	2 (14)
Agitiertheit	4 (17)	– <sup>4)</sup>



<b>UE mit Inzidenz <math>\geq</math> 10 %</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>190-201/202<sup>1)2)</sup></b> <b>N = 24</b> <i>n (%)</i>	<b>190-203<sup>2)3)</sup></b> <b>N = 14</b> <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>15 (63)</b>	<b>7 (50)</b>
Husten	11 (46)	4 (29)
Epistaxis	4 (17)	_ <sup>4)</sup>
Rhinorrhoe	3 (13)	_ <sup>4)</sup>
Nasale Obstipation	_ <sup>4)</sup>	2 (14)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>12 (50)</b>	<b>6 (43)</b>
Überempfindlichkeitsreaktion	10 (42)	5 (36)
Saisonale Allergie	3 (13)	_ <sup>4)</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>12 (50)</b>	_ <sup>4)</sup>
Verminderter Appetit	3 (13)	_ <sup>4)</sup>
Dehydrierung	3 (13)	_ <sup>4)</sup>
Vitamin-D-Mangel	3 (13)	_ <sup>4)</sup>
<b>Produktprobleme</b>	<b>19 (79)</b>	<b>3 (21)</b>
Ende der Lebensdauer der Vorrichtung	13 (54)	_ <sup>4)</sup>
Probleme mit der Kanüle	9 (38)	2 (14)
Undichtigkeit der Vorrichtung	4 (17)	_ <sup>4)</sup>
Fehlfunktion der Vorrichtung	4 (17)	_ <sup>4)</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>13 (54)</b>	<b>5 (36)</b>
Kontaktdermatitis	5 (21)	_ <sup>4)</sup>
Ausschlag	3 (13)	3 (21)
<b>Untersuchungen</b>	<b>12 (50)</b>	<b>6 (43)</b>
Erhöhte Körpertemperatur	4 (17)	_ <sup>4)</sup>
Erythrozytenzahl im Liquor positiv	3 (13)	_ <sup>4)</sup>
Erniedrigte Sauerstoffsättigung	3 (13)	_ <sup>4)</sup>
Virustest positiv	_ <sup>4)</sup>	2 (14)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>9 (38)</b>	_ <sup>4)</sup>
Muskelspasmen	3 (13)	_ <sup>4)</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>12 (50)</b>	<b>5 (36)</b>
Visuelle Beeinträchtigung	11 (46)	3 (21)
Blindheit	4 (17)	_ <sup>4)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>7 (29)</b>	_ <sup>4)</sup>
Thrombozytopenie	5 (21)	_ <sup>4)</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>5 (21)</b>	<b>2 (14)</b>
Hypotonie	3 (13)	_ <sup>4)</sup>
<b>Herzkrankungen</b>	<b>5 (21)</b>	_ <sup>4)</sup>

<b>UE mit Inzidenz <math>\geq</math> 10 %</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>190-201/202<sup>1)2)</sup></b> <b>N = 24</b> <i>n (%)</i>	<b>190-203<sup>2)3)</sup></b> <b>N = 14</b> <i>n (%)</i>
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	<b>6 (25)</b>	<b>-<sup>4)</sup></b>
Zahnextraktion	3 (13)	- <sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Mediane Beobachtungsdauer zwischen Baseline und Datenschnitt beträgt 286,0 Wochen (min; max: 0,1; 309,1).

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation: Alle Personen, denen ein ICV-Port implantiert worden war.

<sup>3)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer ab erster Dosis der Studienmedikation und Interimsdatenschnitt beträgt 141,9 Wochen (min; max: 64,4; 142,6). Es ist unklar, ob alle UE ab ICV-Implantation oder erst ab der ersten Dosis von Cerliponase alfa berichtet werden.

<sup>4)</sup> Es wurden entweder keine Ereignisse zum UE nach SOC oder PT berichtet oder die Inzidenz betrug  $<$  10 %.

Abkürzungen: ICV: intrazerebroventrikulär; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq$ 3) mit einer Inzidenz $\geq$ 5 %

Tabelle 22: Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq$  3) mit einer Inzidenz  $\geq$  5 % nach SOC und PT in den Studien 190-201/202 (finaler Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-203 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2020); Sicherheitspopulation

<b>Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq</math> 3)</b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>190-201/202<sup>1)2)</sup></b> <b>N = 24</b> <i>n (%)</i>	<b>190-203<sup>2)3)</sup></b> <b>N = 14</b> <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>8 (33)</b>	<b>1 (7)</b>
Pleozytose	2 (8)	- <sup>4)</sup>
Status epilepticus	2 (8)	1 (7)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>12 (50)</b>	<b>2 (14)</b>
Infektion der oberen Atemwege	2 (8)	- <sup>4)</sup>
Vorrichtungsbedingte Infektion	6 (25)	- <sup>4)</sup>
Escherichia Harnwegsinfektion	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Mykoplasmeninfektion	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Pneumonie	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Pyelonephritis	2 (8)	1 (7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>-<sup>4)</sup></b>	<b>2 (14)</b>
Fieber	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Komplikationen mit der Vorrichtung	- <sup>4)</sup>	1 (7)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>7 (29)</b>	<b>2 (14)</b>
Dysphagie	4 (17)	- <sup>4)</sup>
Zahnkaries	3 (13)	1 (7)
Gastrointestinale Fistel	- <sup>4)</sup>	1 (7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>5 (21)</b>	<b>1 (7)</b>
Adenoidale Hypertrophie	- <sup>4)</sup>	1 (7)

<b>Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq</math> 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>190-201/202<sup>1)2)</sup> N = 24 n (%)</b>	<b>190-203<sup>2)3)</sup> N = 14 n (%)</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>3 (13)</b>	<b>2 (14)</b>
Überempfindlichkeitsreaktion	3 (13)	1 (7)
Anaphylaktische Reaktion	- <sup>4)</sup>	1 (7)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>2 (8)</b>	- <sup>4)</sup>
<b>Untersuchungen</b>	- <sup>4)</sup>	<b>2 (14)</b>
Hepatisches Enzym erhöht	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Propionibakterien-Test positiv	- <sup>4)</sup>	1 (7)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>3 (13)</b>	- <sup>4)</sup>
Visuelle Beeinträchtigung	3 (13)	- <sup>4)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>2 (8)</b>	- <sup>4)</sup>
<b>Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>	<b>2 (8)</b>	- <sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Mediane Beobachtungsdauer zwischen Baseline und Datenschnitt beträgt 286,0 Wochen (min; max: 0,1; 309,1).

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation: Alle Personen, denen ein ICV-Port implantiert worden war.

<sup>3)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer ab erster Dosis der Studienmedikation und Interimsdatenschnitt beträgt 141,9 Wochen (min; max: 64,4;142,6). Es ist unklar, ob alle UE ab ICV-Implantation oder erst ab der ersten Dosis von Cerliponase alfa berichtet werden.

<sup>4)</sup> Es wurden entweder keine Ereignisse zum UE nach SOC oder PT berichtet oder die Inzidenz betrug  $<$  5 %.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICV: intrazerebroventrikulär; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq$ 5 %

Tabelle 23: SUE mit Inzidenz  $\geq$  5 % nach SOC und PT in den Studien 190-201/202 (finaler Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-203 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2021); Sicherheitspopulation

<b>SUE mit Inzidenz <math>\geq</math> 5 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>190-201/202<sup>1)2)</sup> N = 24 n (%)</b>	<b>190-203<sup>2)3)</sup> N = 14 n (%)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>9 (38)</b>	<b>2 (14)</b>
Epilepsie	2 (8)	- <sup>4)</sup>
Pleozytose	3 (13)	1 (7)
Status epilepticus	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Zerebrale Störung	- <sup>4)</sup>	1 (7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>2 (8)</b>	<b>7 (50)</b>
Fieber	2 (8)	4 (29)
Komplikationen mit der Vorrichtung	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Hämatom am Ort der Vorrichtung	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Irritation am Ort der Vorrichtung	- <sup>4)</sup>	- <sup>5)</sup>



SUE mit Inzidenz $\geq$ 5 % <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	190-201/202 <sup>1)2)</sup> N = 24 n (%)	190-203 <sup>2)3)</sup> N = 14 n (%)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>7 (29)</b>	<b>3 (21)</b>
Überempfindlichkeitsreaktion	7 (29)	2 (14)
Anaphylaktische Reaktion	- <sup>4)</sup>	1 (7)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>16 (67)</b>	<b>6 (43)</b>
Bakterielle Pharyngitis	2 (8)	- <sup>4)</sup>
Infektion der oberen Atemwege	5 (21)	1 (7)
Vorrichtungsbedingte Infektion	7 (29)	- <sup>4)</sup>
Gastroenteritis	4 (17)	- <sup>4)</sup>
Escherichia Harnwegsinfektion	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Mykoplasmeninfektion	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Pneumonie	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Pyelonephritis	2 (8)	1 (7)
Influenza	- <sup>4)</sup>	2 (14)
Corona Virusinfektion	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Infektion	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Rhinitis	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Rhinovirus-Infektion	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Virusinfektion	- <sup>4)</sup>	1 (7)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>4 (17)</b>	<b>1 (7)</b>
Probleme bei der Verwendung der Vorrichtung	2 (8)	- <sup>4)</sup>
Präorbitales Hämatom	- <sup>4)</sup>	1 (7)
<b>Produktprobleme</b>	<b>14 (58)</b>	<b>1 (7)</b>
Ende der Lebensdauer der Vorrichtung	13 (54)	- <sup>4)</sup>
Undichtigkeit der Vorrichtung	- <sup>4)</sup>	1 (7)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>6 (25)</b>	<b>3 (21)</b>
Dysphagie	4 (17)	1 (7)
Zahnkaries	2 (8)	1 (7)
Gastrointestinale Fistel	- <sup>4)</sup>	1 (7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>4 (17)</b>	<b>3 (17)</b>
Adenoidale Hypertrophie	- <sup>4)</sup>	2 (14)
Hypoxie	- <sup>4)</sup>	1 (7)
<b>Untersuchungen</b>	<b>-<sup>4)</sup></b>	<b>1 (7)</b>
Propionibakterien-Test positiv	- <sup>4)</sup>	1 (7)
Zellzahl im Liquor erhöht	- <sup>4)</sup>	- <sup>5)</sup>

<b>SUE mit Inzidenz <math>\geq</math> 5 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>190-201/202<sup>1)2)</sup> N = 24 n (%)</b>	<b>190-203<sup>2)3)</sup> N = 14 n (%)</b>
<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>	- <sup>4)</sup>	<b>1 (7)</b>
Taubheit unilateral	- <sup>4)</sup>	1 (7)

<sup>1)</sup> Mediane Beobachtungsdauer zwischen Baseline und Datenschnitt beträgt 286,0 Wochen (min; max: 0,1; 309,1).

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation: Alle Personen, denen ein ICV-Port implantiert worden war.

<sup>3)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer ab erster Dosis der Studienmedikation und Interimsdatenschnitt beträgt 141,9 Wochen (min; max: 64,4; 142,6). Es ist unklar, ob alle UE ab ICV-Implantation oder erst ab der ersten Dosis von Cerliponase alfa berichtet werden.

<sup>4)</sup> Es wurden entweder keine Ereignisse zum SUE nach SOC oder PT berichtet oder die Inzidenz betrug  $<$  5 %

<sup>5)</sup> Gemäß Interimsstudienbericht vom 26.04.2020 trat dieses SUE bei einer Person (7 %) auf.

Abkürzungen: ICV: intrazerebroventrikulär; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 24: UE von besonderem Interesse in den Studien 190-201/202 (finaler Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-203 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2020); Sicherheitspopulation

<b>UE von besonderem Interesse</b>	<b>190-201/202<sup>1)2)</sup> N = 24 n (%)</b>	<b>190-203<sup>2)3)</sup> N = 14 n (%)</b>
<b>Personen mit mind. einem Überempfindlichkeitsereignis</b>	<b>18 (75)</b>	<b>10 (71)</b>
CTCAE-Grad 3	6 (25)	2 (14)
<b>Konvulsionen</b>	<b>23 (96)</b>	<b>8 (57)</b>
CTCAE-Grad $\geq$ 3	3 (12) <sup>4)</sup>	1 (7)
SUE	5 (21)	1 (7)
<b>Status epilepticus</b>	<b>2 (8)</b>	<b>2 (14)</b>
CTCAE-Grad 3	2 (8)	1 (7)
SUE	1 (4)	1 (7)
<b>Petit-mal-Epilepsie</b>	<b>8 (33)</b>	<b>1 (7)</b>
<b>Hydrocephalus</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>Meningitis</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>Ereignisse in zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion</b>	<b>24 (100)</b>	<b>14 (100)</b>
CTCAE-Grad 3	9 (38)	4 (29)
<b>Gerätebedingte Ereignisse (ICV)</b>	<b>20 (83)</b>	<b>4 (29)</b>
CTCAE-Grad 3	6 (25)	2 (14)
SUE	16 (67)	2 (14)
<b>Kardiovaskuläre oder EKG-Ereignisse</b>	<b>7 (29)</b>	<b>3 (21)</b>

<sup>1)</sup> Mediane Beobachtungsdauer zwischen Baseline und Datenschnitt beträgt 286,0 Wochen (min; max: 0,1; 309,1).

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation: Alle Personen, denen ein ICV-Port implantiert worden war.

<sup>3)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer ab erster Dosis der Studienmedikation und Interimsdatenschnitt beträgt 141,9 Wochen (min; max: 64,4; 142,6). Es ist unklar, ob alle UE ab ICV-Implantation oder erst ab der ersten Dosis von Cerliponase alfa berichtet werden.

<sup>4)</sup> Bei 2 Personen wurde ein UE CTCAE-Grad 3 und bei 1 Person ein UE CTCAE-Grad 4 beobachtet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICV: intrazerebroventrikulär; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cerliponase alfa

Gemäß Zulassung ist Cerliponase alfa (Brineura®) indiziert zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2). Die Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) besteht seit dem 30.05.2017. Cerliponase alfa wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ (exceptional circumstances) zugelassen. Der pU und die EMA argumentieren, dass zum Zulassungszeitpunkt aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht erwartet werden konnte umfassende Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Cerliponase alfa vorzulegen [19].

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 300 mg Cerliponase alfa und wird jede zweite Woche einmal durch intrazerebroventrikuläre (ICV) Infusion verabreicht. Bei Personen unter 2 Jahren wird eine geringere Dosierung empfohlen: < 6 Monate: 100 mg; 6 Monate bis < 1 Jahr: 150 mg; 1 Jahr bis < 2 Jahre: 200 mg in den ersten vier Behandlungen und 300 mg für alle weiteren Behandlungen [1].

Die Zulassung wurde auf Grundlage der Studie 190-201 und Interimsdaten der Verlängerungsstudie 190-202 erteilt. Gemäß Studienunterlagen war a priori ein indirekter Vergleich mit einer natürlichen Verlaufskohorte (190-901) vorgesehen. Die Zulassung unter „außergewöhnlichen Umständen“ ist mit der Auflage zur Vorlage weiterer Studienergebnisse verknüpft, einer nicht-interventionellen Sicherheitsstudie nach Zulassung (PASS: 190-504) zur Beurteilung der Langzeitsicherheit anhand von Registerdaten. Ergebnisse sollen anhand jährlicher Neubewertungen vorgelegt werden. Des Weiteren wurde gemäß EPAR eine nicht-interventionelle Wirksamkeitsstudie nach Zulassung (PAES: 190-203) zur Beurteilung der Wirksamkeit sowie der Sicherheit und Verträglichkeit beauftragt. Darüber hinaus hielt der G-BA es für die Gewinnung von weiterführenden wissenschaftlichen Erkenntnissen als Voraussetzung für eine hinreichend sichere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cerliponase alfa hinsichtlich der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) für erforderlich, dass der pU neben den finalen Daten der Studie 190-201/202, Daten für die in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelten Personen in einem klinischen Register erfasst. Aus diesen Gründen wurde der Beschluss vom 21.12.2017 befristet [22,23,24,26].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Studien 190-201/202 und 190-203 herangezogen. Die Registerstudien 190-504 (PASS) und DEM CHILD RX werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt und ergänzend im Anhang dargestellt. Die Zulassungsstudie 190-201 gliedert sich in eine Dosis-Eskalationsphase und eine stabile Dosisphase sowie die sich daran anschließende Extensionsstudie 190-202 mit einer Weiterführung der stabilen Dosis von 300 mg. Beide Studien sind abgeschlossen. In Studie 190-203 wurde zusätzlich eine altersabhängige Dosierung für Kinder < 2 Jahren verwendet.

In Studie 190-201/202 wurden Kinder im Alter von 3 bis 8 Jahren eingeschlossen (Ein-/Ausschlusskriterium: 3–15 Jahre). Weitere Einschlusskriterien waren eine milde bis moderate CLN2-Erkrankung unter der Annahme eines ML-Scores von 3 bis 6 zum Screening sowie eine bestätigte Diagnose anhand einer CLN2-Genanalyse und TPP1-Enzymaktivität. Bei 2 Personen nahm der ML-Score zwischen Screening- und Baseline-Visite auf 2 Punkte ab. Ausgeschlossen waren Personen mit einer schweren Verlaufsform, sodass eine Aussage zu dieser Teilpopulation auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich ist.

In Studie 190-203 wurden Kinder zwischen 1 und 6 Jahren eingeschlossen, darunter 5 Kinder < 2 Jahre. Wie in Studie 190-201/202 waren weitere Einschlusskriterien ein Wert von 3 bis 6 auf der ML-Skala zum Screening sowie eine bestätigte Diagnose anhand einer CLN2-Genanalyse und



TPP1-Enzymaktivität. Für das USA-spezifische Studienprotokoll wurden die Ein-/Ausschlusskriterien geändert, um den Einschluss einer Person mit Autismus und einem ML-Score von 1 zu ermöglichen. Bei einer Person konnte eine Abnahme des ML-Scores von 3 zum Screening auf 2 zu Baseline beobachtet werden. In Studie 190-203 wurden u. a. asymptotische Personen mit einem CLN2-Gesamtscore von 12 (MLVS: 0–12 Punkte) eingeschlossen.

Cerliponase alfa ist zugelassen für alle Altersgruppen, somit sind in den berücksichtigten Studien ältere Personen nicht umfasst. Zum Studieneinschluss der Studie 190-201 waren die ältesten Teilnehmenden 9 Jahre bzw. in Studie 190-203 6 Jahre alt. Die Hälfte der 24 Personen der Studie 190-201/202 sowie mindestens 70 % der in Studie 190-203 eingeschlossenen Personen stammen aus Deutschland.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

Bei den Studien 190-201/202 und 190-203 handelt es sich um unkontrollierte Studien. Für beide Studien waren a priori indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator mit der Studie 190-901 geplant. Die Methodik dieser indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator ist in Kapitel 2.6 beschrieben, die Ergebnisse werden im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt. Methodik und Ergebnisse der Registerstudien 190-504, 190-901 sowie DEM CHILD RX werden im Anhang der Nutzenbewertung beschrieben.

### Studiendesign und Methodik

#### Studie 190-201/202

Studie 190-201 (finaler Datenschnitt: 30.11.2015) ist eine Phase-I/II-Studie – eine multizentrische, offene, einarmige Interventionsstudie – die sich in zwei Phasen gliederte: Eine Dosis-Eskalationsphase (d. h. Patientinnen/Patienten erhielten initial Dosen von 30, 100 oder 300 mg Cerliponase alfa alle 2 Wochen über jeweils mindestens 4 Wochen) und eine nachfolgende stabile Dosierungsphase (für mindestens 48 Wochen 300 mg Cerliponase alfa alle 2 Wochen). Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 46,3 Wochen (min; max: 0; 69,1) ab Baseline (letzter Wert vor der ersten Infusion). In der sich anschließenden und bereits abgeschlossenen Extensionsstudie 190-202 (finaler Datenschnitt: 10.12.2020), einer multizentrischen, offenen, einarmigen Verlängerungsstudie der Studie 190-201, erhalten die Patientinnen und Patienten weiterhin alle 2 Wochen die stabile Dosis von 300 mg Cerliponase alfa. Die mediane Behandlungsdauer ab Studien-Baseline (Baseline vor der ersten Infusion der Studie 190-201) betrug 286,0 Wochen (min; max: 0,1; 309,1). Die ITT-Population umfasst 23 Personen, die alle in Studie 190-202 übergangen. Aus diesem Grund sowie aufgrund der längeren Beobachtungszeit der Nachbeobachtungsstudie werden die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt der Verlängerungsstudie 190-202 (in der Nutzenbewertung als Studie 190-201/202 bezeichnet) in der Nutzenbewertung herangezogen, nicht die Ergebnisse zum Studienende der Studie 190-201 jedoch nicht.

#### Studie 190-203 (PAES)

Bei Studie 190-203 handelt es sich um eine offene, einarmige prospektive Phase-II-Interventionsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und des Krankheitsverlaufs bei pädiatrischen Personen < 18 Jahren mit CLN2-Erkrankung. Die geplante Behandlungsdauer beträgt 144 Wochen. Für die Nutzenbewertung wurden Daten für den Interimsdatenschnitt vom 26.04.2020 eingereicht (gemäß clinicaltrials.gov ist die Studie seit April 2022 abgeschlossen). Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 141,9 Wochen (min; max: 64,4; 142,6). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts haben 10 Personen (71 %) der ITT-Population die Studie abgeschlossen.

## **Studien- und Patientencharakteristika**

### Studie 190-201/202

Von 23 Personen (ITT-Population) brachen 7 Personen (29 %) die Studienmedikation ab, am häufigsten aufgrund der Rücknahme der Einverständniserklärung durch die Erziehungsberechtigten (17 % der ITT-Population). Das mediane Alter der insgesamt 24 Personen betrug bei Studieneinschluss in Studie 190-201 4,8 Jahre (min; max: 3,3; 9). Das Alter bei Krankheitsbeginn lag im Median bei 3 Jahren (min; max: 2,5; 6,3). Die Mehrheit der Studienteilnehmenden war weiblich (63 %) und weiß (96 %). Zu 300mg-Baseline (letzte Messung vor der ersten Gabe der Dosis 300 mg) wiesen 3 Personen einen ML-Score < 3 Punkte auf (n = 1 ML-Score von 1; n = 2 ML-Score von 2) auf. Gemäß Modul 4 lagen alle ML-Scores zum Screening zwischen 3 und 6 Punkten, was den Ein-/Ausschlusskriterien entsprach. Bei 2 Personen nahm der ML-Score zwischen Screening- und Baseline-Visite auf 2 Punkte ab. Einen MLVS-Score von 12 (der gemäß pU einer asymptomatischen CLN2 entspricht) wurde zu diesem Zeitpunkt bei einer Person festgestellt.

Alle Personen erhielten eine Begleitmedikation; häufig wurden u. a. Benzodiazepin-Derivate (88 %), Fettsäurederivate (88 %) und Glukokortikoide (88 %) verabreicht. Angaben zu anderen Begleittherapien, wie bspw. Physiotherapie oder Logopädie, konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

### Studie 190-203 (PAES)

Es wurden 14 Personen in die Studie eingeschlossen. Bis zum Interimsdatenschnitt (26.04.2020) brach eine Person (7 %) die Studie ab und 10 Personen (70 %) haben die Studie abgeschlossen. Das mediane Alter bei Studieneintritt lag bei 2,7 Jahren (min; max: 1;1; 6,0), vergleichbar mit dem Alter bei Krankheitsbeginn (Median: 2,4 Jahre (min; max: 0; 4,7)). Bei Behandlungsbeginn mit Cerliponase alfa war die Patientenpopulation um ca. 2 Jahre jünger als in der Studie 190-201/202. Es wurden 57 % männliche und 43 % weibliche Personen eingeschlossen. Der mittlere ML-Wert zu Studienbeginn lag bei 4,6 und war höher als in Studie 190-201/202, 50 % der Teilnehmenden wiesen einen ML-Score (0–6 Punkte) von 6 auf.

Alle Personen erhielten Begleitmedikationen; häufig wurden u. a. Glukokortikoide (93 %) verabreicht. Es wurde, im Vergleich zu Studie 190-201/202, weniger Begleitmedikation eingesetzt.

Gemäß den Studienprotokollen beider Studien sollen neben der Applikation von Cerliponase alfa supportive Therapien fortgeführt werden und der Einsatz nicht-medikamentöser Begleittherapien im „Case Report Form“ dokumentiert werden. Zudem wird von einer Behandlung von Myoklonus, Tremor, Agitation und Schmerz ausgegangen. Wenn möglich sollte das Behandlungsregime beibehalten und eine Anpassung nur bei fehlender Wirksamkeit oder Auftreten von Nebenwirkungen vorgenommen werden.

## **Statistische Analysen**

Primäre Endpunkte in beiden Studien waren neben der Untersuchung der Langzeitsicherheit die Untersuchung der Wirksamkeit anhand der modifizierten ML-Skala mittels eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator mit der externen Kontrolle (Studie 190-901) anhand der in der externen Kontrolle eingesetzten HML-Skala. Die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator für die Studien 190-201/202 und 190-203 werden aufgrund methodischer Limitationen (siehe Abschnitt 2.6) im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

In Studie 190-201/202 wurden zwei Definitionen als Baseline für die Wirksamkeitseindpunkte beschrieben. Zum einen wurde Baseline als letzter Wert vor der ersten Infusion definiert,

unabhängig von der Dosierung von Cerliponase alfa (Studien-Baseline); die mediane Beobachtungszeit betrug 286,0 Wochen (min; max: 0,1; 309,1). Diese Definition wurde für die Analysen zum Fragebogen PedsQL eingesetzt. Zum anderen wurde die letzte Messung vor Beginn der 300mg-Dosierung als Baseline definiert (300mg-Baseline); die mediane Beobachtungszeit betrug ebenfalls 286,0 Wochen (min; max: 0,1; 300,1). Diese Definition wurde für die Analysen der CLN2-Bewertungsskala (ML-, MLV- und MLVS-Score) eingesetzt. Die medianen Beobachtungszeiten für beide Baseline-Definitionen sind jedoch hinreichend ähnlich, weshalb von nur einer geringen Verzerrung aufgrund einer vorherigen Applikation der Studienmedikation auszugehen ist.

In Studie 190-203 war Baseline als der letzte Wert vor der ersten Infusion von Cerliponase alfa definiert.

In beiden Studien war eine deskriptive Auswertung der Endpunkte vorgesehen.

In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der einarmigen Studien 190-201/202 und 190-203 herangezogen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

### **4.3 Mortalität**

Todesfälle wurden über die Sicherheit erfasst. In beiden Studien traten keine Todesfälle bis zum finalen Datenschnitt der Studie 190-201/202 (10.12.2020) bzw. Interimsdatenschnitt der Studie 190-203 (26.04.2020) auf.

### **4.4 Morbidität**

#### **CLN2-Bewertungsskala**

In beiden Studien wurde die CLN2-Bewertungsskala zur Untersuchung der Krankheitsprogression eingesetzt. Die ML-Skala (0–6 Punkte) war in beiden Studien einer der primären Endpunkte. Bis zum finalen Datenschnitt der Studie 190-201/202 konnte deskriptiv zu Woche 281 eine Verschlechterung im ML-Score um im Median 1,5 Punkte beobachtet werden, während bis zum Interimsdatenschnitt der Studie 190-203 bis Woche 144 mit zu Baseline vergleichbare Werte beobachtet werden konnten.

Limitationen:

- Untersuchungen der Validität der ML-Skala erfolgten nur in der pivotalen Studie 190-201/202; eine methodisch adäquate Validierung des Instruments liegt somit nur eingeschränkt vor.
- Für die anderen beiden Domänen „Krampfanfälle“ und „Sehvermögen“ bzw. für die MLV- und MLVS-Gesamtskalen fehlen Angaben zum Entwicklungs- und Validierungsprozess, sodass hinsichtlich der Validität keine Einschätzung möglich ist. Daher erfolgt in der Nutzenbewertung nur eine ergänzende Darstellung dieser Domänen.

## 4.5 Lebensqualität

### PedsQL

Die Veränderung der Lebensqualität wurde anhand des generischen, validierten PedsQL-Fragebogens gemessen. Ergebnisse liegen nur für Studie 190-201/202 vor; für den Interimsstudienbericht der Studie 190-203 wurden keine Ergebnisse vorgelegt.

Zu Woche 193 der Studie 190-202 (bzw. Woche 242 ab Studien-Baseline 190-201) wurde mit Ausnahme der Domäne „Emotionale Kompetenzen“ in allen Domänen, inklusive des Gesamtscores, eine Verschlechterung von im Mittel 8 bis 13 Punkten im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Die größte Verschlechterung zeigte sich in der Domäne „Körperliche Kompetenzen“ mit einer mittleren Reduktion um ca. 30. Punkten im Vergleich zu Baseline. In der Domäne „Emotionale Kompetenzen“ zeigte sich eine geringfügige Verbesserung im Vergleich zu Baseline um ca. 5 Punkte.

Limitationen:

In der Studie wurde die Lebensqualität durchgängig unabhängig vom Alter mit dem PedsQL-Modul „Parent Report for Toddlers“ (Alter: 2–4 Jahre) erfasst. Das mediane Alter bei Einschluss in die Studie 190-201 lag bei 4 Jahren (Spanne 3–8). Es bleibt unklar, weshalb keine altersadaptierte Version des Fragebogens für ältere Kinder angewandt wurde.

## 4.6 Sicherheit

Es fand in den Studien 190-201/202 (N = 24) und 190-203 (N = 14) eine deskriptive Analyse der Sicherheitsendpunkte für die Sicherheitspopulation statt. Zur Beurteilung von sicherheitsrelevanten Endpunkten diente die Sicherheitspopulation, die alle Personen umfasste, denen ein ICV-Port implantiert worden war. Das Erfassen aller UE/SUE erfolgte nach Implantation des ICV-Zugangs in Studie 190-201/202, während in Studie 190-203 die Erfassung gemäß Studienprotokoll erst ab der ersten Dosis von Cerliponase alfa begann. Zwischen ICV-Implementierung und Baseline sollten nur SUE erfasst werden, die in Zusammenhang mit der Implantation des ICV-Ports stehen.

Die mediane Behandlungsdauer für jegliche Dosis betrug in Studie 190-201/202 286,0 Wochen (min; max: 0,1; 309,1), in Studie 190-203 bis zum Interimsdatenschnitt (26.04.2020) 141,9 Wochen (min; max: 64,4; 142,6) und für Ergebnisse zu den SUE bis zum Interimsdatenschnitt (26.04.2021) 141,9 Wochen (min; max: 113,6; 142,6). Es bleibt unklar, weshalb die minimale Beobachtungsdauer beim aktuellsten Datenschnitt mit 113,6 Wochen länger ist als beim vorherigen Datenschnitt (26.04.2020) mit 64,6 Wochen.

Gemäß den Studienunterlagen der Studie 190-203 ist eine Erfassung aller UE erst zu Behandlungsbeginn mit Cerliponase alfa, nicht jedoch ab Legung des ICV-Zugangs vorgesehen. Dies kann zu einer nicht vollständigen Erfassung aller UE zwischen ICV-Implementierung und Baseline (letzte Messung vor der ersten Dosis Cerliponase alfa) führen. In Modul 4 wird bei der Beschreibung der Ergebnisse jedoch angegeben, dass die Erfassung ab Implantation des ICV-Ports erfolgte.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen. So können bspw. Ereignisse der SOC „Nervenerkrankung“ oder des PT „Krampfanfälle“ u. a. auch der Grunderkrankung zuzuordnen sind.

Es traten in beiden Studien bei allen Personen der Sicherheitspopulation UE auf, SUE wurden in Studie 190-203 bei 86 % der Personen berichtet, in Studie 190-201/202 bei ca. 70 %. UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurden zusammenfassend nur für Studie 190-203 berichtet und traten bei 64 % der Teilnehmenden auf.

In beiden Studien war der Anteil an SUE höher als der an UE ab CTCAE-Grad 3. In Studie 190-201/202 werden die Gesamtraten nicht für UE CTCAE-Grad  $\geq 3$ , sondern separat für UE CTCAE-Grad 3 und 4 dargestellt. Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, dass UE mit einem Schweregrad nach CTCAE-Grad 4 oder 5 zusätzlich immer als SUE dokumentiert werden. Aufgrund der Operationalisierung kann es hier zu einer Doppelerhebung von UE CTCAE-Grad 4 oder 5 und SUE kommen.

In beiden Studien brachen keine Teilnehmenden die Studienmedikation aufgrund von UE ab.

In Studie 190-201/202 war der Anteil an Personen mit UE, schweren UE und SUE auf SOC- und PT-Ebene im Vergleich zu Studie 190-203 höher, jedoch war die mediane Beobachtungszeit im Median um 120 Wochen länger.

Aufgrund der lediglich einarmigen, nicht-vergleichenden Daten ist eine Bewertung der Daten zum Schadensaspekt nicht valide möglich.

Es werden die häufigsten UE auf SOC- und PT-Ebene für SUE und UE nach CTCAE-Grad  $\geq 3$  berichtet. Zu beachten ist der möglicherweise unterschiedliche Erhebungsbeginn zwischen beiden Studien (190-201/202: ab ICV-Port-Implantation; 190-203: ab Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation) sowie die unterschiedliche mediane Behandlungsdauer für jegliche Dosis (190-201/202: 286,0 Wochen; 190-203: 141,9 Wochen).

### **Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3 und höher**

Folgende UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  konnten in beiden Studien (190-201/202: N = 24; 190-203: N = 14) beobachtet werden (Inzidenz  $\geq 10$  %):

- SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (50 %; 14 %)
- SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (29 %; 14 %)
- SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (13 %; 14 %)

In Studie 190-201/202 traten folgende UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % auf:

- SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (33 %)
- PT „Vorrichtungsbedingte Infektion“ (25 %)
- PT „Dysphagie“ (17 %)
- PT „Zahnkaries“ (13 %)
- PT „Augenerkrankungen“ (13 %)
- SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (21 %)
- PT „Überempfindlichkeitsreaktion“ (13 %)
- SOC „Augenerkrankungen“ (13 %)
- PT „Visuelle Beeinträchtigung“ (13 %)

In Studie 190-203 traten folgende UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % auf:

- SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (14 %)
- PT „Untersuchungen“ (14 %)

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Folgende SUE auf SOC- und PT-Ebene traten in beiden Studien (190-201/202: N = 24; 190-203: N = 14) mit einer Inzidenz > 10 % auf:

- SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (38 %; 14 %)
- SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (29 %, 21 %)
- PT „Überempfindlichkeitsreaktion“ (29%; 14 %)
- SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (67 %, 43 %)
- SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (25 %, 21 %)
- SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (17 %, 17 %)

Folgende SUE auf SOC- und PT-Ebene traten nur in Studie 190-201/202 (N = 24) mit einer Inzidenz ≥ 10 % auf:

- PT „Pleozytose“ (13 %)
- PT „Infektion der oberen Atemwege“ (21 %)
- PT „Vorrichtungsbedingte Infektion“ (29 %)
- PT „Gastroenteritis“ (17 %)
- PT „Überempfindlichkeitsreaktionen“ (29 %)
- SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (17 %)
- SOC „Produktprobleme“ (58 %)
- PT „Ende der Lebensdauer der Vorrichtung“ (54 %)
- PT „Dysphagie (17%)“

Folgende SUE auf SOC- und PT-Ebene traten nur in Studie 190-203 (N = 14) mit einer Inzidenz ≥ 10 % auf:

- SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (50 %)
- PT „Fieber“ (29 %)
- PT „Influenza“ (14 %)
- PT „Adenoidale Hypertrophie“ (14 %)

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cerliponase alfa darf nur durch Ärztinnen und Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der intrazerebroventrikulären Anwendung von Arzneimitteln haben.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Cerliponase alfa ist zugelassen für die Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase-1 (TPP1)-Mangel bezeichnet. Die Nutzenbewertung von Cerliponase alfa basiert auf dem finalen Datenschnitt der Studie 190-201/202 (10.12.2020) und der Studie 190-203 (PAES) für den Interimsdatenschnitt vom 26.04.2020. Es handelt sich bei der Zulassungsstudie 190-201 um eine Phase-I/II-Studie – eine multizentrische, offene, einarmige Interventionsstudie –, die sich in eine Dosis-Eskalationsphase und eine stabile Dosisphase gliedert und bereits abgeschlossen ist. Daran schloss sich die Extensionsstudie 190-202 mit einer Weiterführung der stabilen Dosis von 300 mg an. Eingeschlossen wurden Personen zwischen 3 und 8 Jahren mit einer milden bis moderaten CLN2-Erkrankung unter der Annahme eines Scores von 3 bis 6 auf der ML-Skala sowie einer bestätigten Genmutation des CLN2-/TPP1-Gens. Bei Studie 190-203 handelt es sich um eine offene, einarmige prospektive Phase-II-Interventionsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und des Krankheitsverlaufs bei pädiatrischen Personen < 18 Jahre mit CLN2-Erkrankung; die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Eingeschlossen wurden Personen mit einem Alter zwischen 1 und 6 Jahren.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst.

Weitere, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

*Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien 190-201/202 und 190-203 (PAES)*

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	190-201/202 <sup>1)</sup> N = 23 <sup>2)</sup>		190-203 (PAES) <sup>3)</sup> N = 14 <sup>4)</sup>	
<b>Mortalität</b>				
<b>Todesfälle<sup>5)</sup></b>	<i>N<sup>6)</sup></i>	<i>n (%)</i>	<i>N<sup>6)</sup></i>	<i>n (%)</i>
Studienende	24	0	14	0
<b>Morbidität</b>				
<b>CLN2-Bewertungsskala: ML-Score (0–6 Punkte)</b>	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Mittelwert (SD)</i>
300mg-Baseline <sup>7)</sup>	23	3,5 (1,2)	14	4,6 (1,7)
<u>Letzte auswertbare Visite</u> Veränderung zu Baseline	18	<u>Woche 281<sup>8)</sup></u> -1,2 (0,9)	10	<u>Woche 145</u> -0,4 (0,9)
<b>Zeit bis zur Krankheitsprogression<sup>9)</sup></b>	<i>N<sup>4)</sup></i>		<i>N<sup>4)</sup></i>	
Ereignis <sup>10)</sup> , n (%)	23	12 (52)	-	-
Zensurierungen <sup>10)</sup> , n (%)		11 (48)		
<i>Dauer der Studienmedikationsgabe, in Wochen</i> Median (min; max)		286,0 (0,1; 300,1)	-	-
<i>Zeit bis zum Ereignis, in Wochen</i> Median [95%-KI]		272 [199; n. e.]	-	-
<b>Rate der Krankheitsprogression<sup>11)</sup></b>	<i>N<sup>4)</sup></i>		<i>N<sup>4)</sup></i>	
n	23	23	14	14
Mittelwert (SD)		0,4 (0,5)		0,1 (0,3)



Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	190-201/202 <sup>1)</sup> N = 23 <sup>2)</sup>		190-203 (PAES) <sup>3)</sup> N = 14 <sup>4)</sup>	
<b>Lebensqualität</b>				
<b>PedsQL<sup>12)</sup> (Parent Report for Toddlers)<sup>13)</sup></b>	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>N<sup>4)</sup></i>	<i>Mittelwert (SD)</i>
<i>Baseline<sup>14)</sup></i>				
Körperliche Kompetenzen	23	63,5 (22,2)		
Emotionale Kompetenzen	22	70,2 (20,7)		
Soziale Kompetenzen	23	49,8 (15,9)	-	-
Schulische Fähigkeiten	22	57,0 (19,6)		
Psychosozialer Summenscore	23	59,0 (12,4)		
Gesamtscore	23	60,7 (12,8)		
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 243<sup>15)</sup></i>				
Körperliche Kompetenzen	19	-30,9 (23,4)		
Emotionale Kompetenzen	18	2,2 (20,5)		
Soziale Kompetenzen	19	-10,3 (15,0)	-	-
Schulische Fähigkeiten	18	-13,2 (25,9)		
Psychosozialer Summenscore	19	-5,6 (10,6)		
Gesamtscore	19	-15,2 (12,7)		
<b>Sicherheit<sup>16)</sup></b>	<i>N<sup>6)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N<sup>6)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
UE	24	24 (100)	14	14 (100)
UE CTCAE-Grad $\geq$ 3	24	n. b. <sup>17)</sup>	14	9 (64)
SUE	24	21 (88)	14	12 (86) <sup>18)</sup>
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	24	0 (0)	14	0 (0)

<sup>1)</sup> Finaler Datenschnitt: 10.12.2020. Die mediane Behandlungsdauer ab 300mg-Baseline betrug 286 Wochen (min; max: 0,1; 300,1) und ab Studien-Baseline (letzter Wert vor erster Infusion: 286,0 Wochen (min; max: 0,1;309,1)).

<sup>2)</sup> ITT-Population umfasst alle Personen, die die Studienmedikation erhalten haben, unabhängig von der Dosis, und bei denen zumindest ein Wirksamkeitsergebnis vorlag. Es wurden 24 Personen in die Studie eingeschlossen, wobei eine Person nach der ersten Infusion von Cerliponase alfa die Studie abbrach.

<sup>3)</sup> Interimsdatenschnitt: 26.04.2020. Die mediane Behandlungsdauer betrug 141,9 Wochen (min; max: 64,4; 142,6).

<sup>4)</sup> ITT-Population.

<sup>5)</sup> Todesfälle wurden über die Sicherheit erfasst.

<sup>6)</sup> Sicherheitspopulation.

<sup>7)</sup> Studie 190-201/202: 300mg-Baseline entspricht der letzten Messung vor Applikation der ersten 300mg-Dosis Cerliponase alfa. Studie 190-203: Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Applikation Cerliponase alfa.

<sup>8)</sup> Woche 281 ab 300mg-Baseline der Studie 190-201.

<sup>9)</sup> Ein irreversibler Verlust von  $\geq$  2 Punkten ist jeder Rückgang um 2 Punkte oder mehr, der sich bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht verbessert hat. Ein irreversibler Wert von 0 ist eine Verschlechterung auf 0 Punkte, die bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht auf einen Wert  $>$  0 angestiegen ist.

<sup>10)</sup> Die Benennung der Ereignisse und Zensierungen wurden für die Nutzenbewertung entsprechend der graphischen Darstellung mit der Kaplan-Meier-Kurve angepasst. Als Ereignis wird das Erreichen einer Krankheitsprogression definiert. Zensierungen wurden gemäß Dossier ursprünglich bei der letzten Erhebung des CLN2-Scores durchgeführt. Als Ereignis war ursprünglich das Ansprechen (keine Krankheitsprogression) definiert.

<sup>11)</sup> Die Progressionsrate der Erkrankung wird gemessen anhand des Punkteverlusts der CLN2-Krankheitsskala skaliert auf 48 Wochen. Die Progressionsrate wird als positive Zahl dargestellt, wobei höhere Werte einer schnelleren Krankheitsprogression entsprechen.

<sup>12)</sup> Für Studie 190-203 wurden für den Interimsstudienbericht keine Ergebnisse eingereicht.

<sup>13)</sup> In Studie 190-201/202 wurde unabhängig des Alters die Elternversion für Kinder zwischen 2 und 4 Jahren verwendet. Das mediane Alter bei Studieneinschluss der Studie 190-201/202 lag bei 4 Jahren, die Spanne zwischen 3 und 8 Jahren.

<sup>14)</sup> Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion Cerliponase alfa, unabhängig der Dosierung („Studien-Baseline“).

<sup>15)</sup> Woche 243 entspricht Woche 193 ab Studienbeginn 190-202.

<sup>16)</sup> Die Erhebung von allen UE/SUE erfolgte ab Implantation des ICV-Zugangs in Studie 190-201/202 und ab Baseline in Studie 190-203. Die Nachbeobachtung der Sicherheitsereignisse betrug 6 Monate nach Verabreichung der letzten Infusion oder vorzeitigem Studienabbruch. Eine Nacherhebung war nicht vorgesehen, bei einer weiterführenden Teilnahme in einer Registerstudie oder einer vom pU gesponserten klinischen Studie.

<sup>17)</sup> UE nach CTCAE-Grad 3 traten gemäß Studienbericht bei 16 Personen (67 %) und UE CTCAE-Grad 4 traten bei 3 Personen (13 %) auf.

<sup>18)</sup> Für Studie 190-203 wurde für die Ergebnisse zu den SUE ein Interimsdatenschnitt vom 26.04.2021 vorgelegt.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICV: intrazerebroventrikulär; ITT: Intention-to-Treat; ML: Motor/Language; n. b.: nicht bestimmbar; n. e.: nicht erreichbar; PAES: Post-Authorization Efficacy Study; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **BioMarin Deutschland.** Brineura 150 mg Infusionslösung [online]. 04.2022. Berlin. [Zugriff: 04.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. **BioMarin International.** Cerliponase alfa, observational study (190-504, PASS); EMA interim report draft [unveröffentlicht]. 21.07.2022.
3. **BioMarin International.** Cerliponase alfa, observational study (190-504, PASS); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 30.04.2021.
4. **BioMarin International.** Cerliponase alfa, observational study (190-504, PASS); study protocol [unveröffentlicht]. 27.07.2018.
5. **BioMarin International.** DEM-CHILD-R; Datenauswertung für historischen Vergleich [unveröffentlicht]. 2022.
6. **BioMarin International.** DEM-CHILD-R; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 05.2022.
7. **Biomarin International.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Cerliponase alfa, Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 [unveröffentlicht]. 30.06.2022.
8. **BioMarin International.** A multicenter, multinational, extension study to evaluate the long-term efficacy and safety of BMN 190 in patients with CLN2 Disease (190-202); Amendment 6 [unveröffentlicht]. 17.12.2018.
9. **BioMarin International.** A multicenter, multinational, extension study to evaluate the long-term efficacy and safety of BMN 190 in patients with CLN2 Disease (190-202); clinical study report [unveröffentlicht]. 10.09.2021.
10. **BioMarin International.** A multicenter, multinational, extension study to evaluate the long-term efficacy and safety of BMN 190 in patients with CLN2 Disease (190-202); statistical analysis plan, v2 [unveröffentlicht]. 10.03.2021.
11. **BioMarin International.** A multicenter, multinational, extension study to evaluate the long-term efficacy and safety of BMN 190 in patients with CLN2 Disease (190-202); Zusätzliche Analysen 2021 [unveröffentlicht]. 2021.
12. **BioMarin International.** Natural history of Late-Infantile CLN2 Disease: quantitative assessment of disease characteristics, rate of progression, and magnetic resonance imaging findings (190-901); Originalanalyse [unveröffentlicht]. 30.06.2015.
13. **BioMarin International.** Natural history of late-infantile CLN2 Disease: quantitative assessment of disease characteristics, rate of progression, and magnetic resonance imaging findings (190-901); supplemental report, supplemental report update [unveröffentlicht]. 2016/2017.
14. **BioMarin International.** 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 (190-203); Amendment 6 [unveröffentlicht]. 05.02.2019.
15. **BioMarin International.** 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 (190-203); Interimsanalyse 2020 [unveröffentlicht]. 16.10.2020.

16. **BioMarin International.** 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 (190-203); Interimsanalyse 2021 Sicherheit [unveröffentlicht]. 26.04.2021.
17. **BioMarin International.** 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 (190-203); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 25.06.2020.
18. **European Medicines Agency.** EPAR - European Public Assessment Report. Brineura. European Medicines Agency; 2017.
19. **European Medicines Agency (EMA).** Brineura (cerliponase alfa): European public assessment report EMEA/H/C/004065/0000 [online]. 21.04.2017. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 04.07.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/brineura-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/brineura-epar-public-assessment-report_en.pdf).
20. **Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B.** The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. Pediatrics 1992;89(1):91-97.
21. **Gemeinsamen Bundesausschusses.** 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. Gemeinsamer Bundesausschuss; 2017.
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – 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) vom 04. Februar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 02.09.2022]. 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).
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – 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) vom 17. Juni 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 02.09.2022]. 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).
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 21. Dezember 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 02.09.2022]. 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).

25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO Wirkstoff: Cerliponase alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 04.07.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1979/2017-07-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Cerliponase-Alfa\\_D-298.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1979/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cerliponase-Alfa_D-298.pdf).
26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 12.09.2022]. 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).
27. **Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, 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.
28. **Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al.** Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med* 2018;378(20):1898-1907.
29. **Sondhi D, Kaminsky SM, Hackett NR, Pagovich OE, Rosenberg JB, De BP, et al.** Slowing late infantile Batten disease by direct brain parenchymal administration of a rh.10 adeno-associated virus expressing CLN2. *Science translational medicine* 2020;12(572).
30. **Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, 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):347-354.
31. **Varni JW.** Scaling and scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory™ PedsQL™. Version 20. 2022.
32. **Varni JW, Seid M, Kurtin PS.** PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001;39(8):800-812.
33. **Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de Los Reyes E, Denecke J, et al.** Management strategies for CLN2 disease. *Pediatr Neurol* 2017;69:102-112.
34. **Worgall S, Kekatpure MV, Heier L, Ballon D, Dyke JP, Shungu D, et al.** Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 2007;69(6):521-535.
35. **Wyrwich K.** The 0-6 Hamburg Scale (HML and ML) in patients with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 (CLN2), (EVA-13748-01); BioMarin Studies 190-901 (HML) and 190-201(ML). A brief clinician-reported outcome evidence dossier prepared for Biomarin [unveröffentlicht]. Evidera 2016.
36. **Wyrwich KW, Schulz A, Nickel M, Slasor P, Ajayi T, Jacoby DR, 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.

## Anhang

### 7 Ergänzend dargestellte Studien

Die Registerstudien 190-504 (PASS) und DEM CHILD RX waren Bestandteil der Befristungsaufgaben zur Neubewertung der Langzeiteffekte von Cerliponase alfa nach Fristablauf [24,26]. Studie 190-901 dient als externe Kontrolle für den vom pU eingereichten indirekten Vergleich.

Es haben 36 der in Studie 190-504 eingeschlossenen Personen die erste Dosis Cerliponase alfa bereits vor Einschluss in die Studie erhalten. Die mediane Behandlungsdauer war im Vergleich zur medianen Studiendauer ca. 3 Jahre länger, sodass deutlich wird, dass Daten retrospektiv erhoben werden mussten. Neben der zum Teil retrospektiven Erhebung von Daten für den überwiegenden Teil der Studienteilnehmenden, kann es zu einer Doppelerfassung von Daten für Teilnehmende kommen, die bereits an einer vorherigen Studie teilgenommen haben (n = 12). Zudem war keine standardisierte Erhebung der Daten vorgesehen.

Für das aktuelle Dossier wurden zudem Auswertungen des Registers DEM CHILD RX eingereicht. Gemäß pU spiegelt diese Patientenpopulation den deutschen Versorgungskontext wider, da in Deutschland lebende mit Cerliponase alfa behandelte Personen in dieses Register eingeschlossen wurden. Patientencharakteristika sowie Ergebnisse für die Gesamtpopulation aller in Deutschland behandelten Personen (N = 52) bzw. der 29 Personen, die außerhalb klinischer Studien mit der Behandlung begonnenen haben, liegen jedoch nicht vor. Die Studie wird daher im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt, da insbesondere für einen Teil der in Deutschland (außerhalb von klinischen Studien) behandelten Personen keine Daten vorgelegt wurden.

Die Studien werden im Anhang dargestellt. Auf eine Darstellung des indirekten Vergleichs wird verzichtet.

#### 7.1 Beschreibung der ergänzend dargestellten Studien

##### DEM CHILD RX

Tabelle 26: Charakterisierung der Registerstudie DEM CHILD RX

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>DEM CHILD ist eine fortlaufende, klinische Datenbank mit Hauptsitz in Hamburg. In der Datenbank werden klinische, Labor- und bildgebende Daten sowie Informationen zur Entwicklung von Personen mit NCL (u. a. CLN2) erfasst. DEM CHILD stellt eine Erweiterung des ursprünglichen Datensatzes aus Hamburg dar, der auch Daten über den natürlichen Verlauf der Krankheit enthält (siehe Details Tabelle 27 zu Studie 190-901).</p> <p>Seit der Zulassung im Jahr 2017 werden innerhalb des DEM-CHILD-Registers Daten von mit Cerliponase alfa behandelte Personen (= DEM CHILD RX) erfasst. Zusätzlich sind behandelte Personen des „Compassionate Use Program“ von 2016 enthalten.</p> <p>Das Hauptziel der Registerstudie war es, den Behandlungseffekt von Cerliponase alfa im deutschen Versorgungskontext zu analysieren. Anhand der Registerdaten zum Krankheitsverlauf soll die Wirksamkeit von Cerliponase alfa (DEM-CHILD-RX-Population) innerhalb eines indirekten Vergleichs zur externen Kontrolle (unbehandelte Personen in DEM-CHILD) untersucht werden.</p> <p>Bei dem hier verwendeten Datenauszug DEM CHILD RX handelt es sich um Längsschnittdaten von Personen, die zwischen 2016 und Dezember 2020 mit Cerliponase alfa behandelt wurden. Es wurden nur deutsche Patientinnen und Patienten eingeschlossen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Population</b>	<b>Wesentliche Einschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnehmende mit bestätigter Diagnose einer CLN2.</li> <li>• Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und Beginn einer Behandlung mit Cerliponase alfa außerhalb einer klinischen Studie: „Compassionate Use Program“ oder auf kommerzieller Basis in Deutschland.</li> <li>• Mindestens 6 Monate Nachbeobachtungszeit (d. h. mind. 2 Untersuchungen anhand der HML-Skala) bis Dezember 2020.</li> <li>• Mind. zwei Bewertungen der ML-Skala mit Werten zwischen 1 und 6 im Abstand von mind. 6 Monaten.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eingeschlossen im Register: N = 52, davon 29 Personen, die mit der Cerliponase-alfa-Behandlung außerhalb von klinischen Studien im Rahmen der Zulassung oder des „Compassionate Use Program“ begonnen haben.</li> <li>• DEM CHILD RX: N = 24</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<b>Ort</b> Hamburg  <b>Einschluss behandelter Personen</b> 2016 – Dezember 2020  <b>Datenschnitt</b> Dezember 2020
<b>Endpunkte und andere Variablen</b>	<b>Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben.</li> <li>• Krankheitsprogression gemessen mittels HML-Skala.</li> <li>• Daten zur Lebensqualität (PedsQL, CLN2-QoL, IT-QoL-97, EQ-5D-5L).</li> <li>• Daten zu Verträglichkeit und Sicherheit.</li> </ul> <b>Andere Variablen und Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demographische Parameter wie Geburtsdatum und Geschlecht soweit vorhanden.</li> <li>• Art der ersten klinischen Symptome.</li> <li>• Alter bei Auftreten der ersten klinischen Symptome gesamt und bei Personen, bei denen u. a. Krampfanfälle aufgetreten waren.</li> <li>• Alter bei Diagnosestellung.</li> <li>• Genotypisierung und TPP1-Assay (soweit Daten vorhanden).</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	-

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; CLN2-QoL: CLN2-spezifische Lebensqualität; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; HML: Hamburg Motor/Language; IT-QoL-97: Infant Toddler Quality of Life Questionnaire 97 Items; ML: Motor/Language; NCL: Neuronale Ceroid-Lipofuszinose; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; TPP1: Tripeptidyl-Peptidase 1.

**Studie 190-901***Tabelle 27: Charakterisierung der Studie 190-901 (Studie zum natürlichen Verlauf der CLN2)*

<b>Charakteristikum</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Die ursprüngliche Datenbank DEM CHILD ist eine fortlaufende, multizentrische, multinationale, klinische Datenbank mit Zentrum in Hamburg. In der Datenbank werden klinische, Labor- und bildgebende Daten sowie Informationen zur Entwicklung von Personen mit NCL (u. a. CLN2) erfasst. Das DEM-CHILD-Register enthält Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung aus 2 Krankenhäusern in Hamburg und Verona. In der Originaldatenbank wurden Personen aus 2 Kohorten in Hamburg und New York (WCMC-Kohorte) eingeschlossen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Einrichtung der Datenbank und den dazugehörigen Kohorten- bzw. registerspezifischen Auswertungen zur Erfassung des natürlichen Verlaufs der CLN2-Erkrankung, war die vergleichende Analyse mit Interventionsstudien zu Cerliponase alfa nicht vorgesehen.</p> <p>Für die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator wurden Datenauszüge aus dem DEM-CHILD-Register verwendet, die innerhalb der Studie 190-901 ausgewertet wurden. Das Hauptziel der Studie 190-901, einer retrospektiven Analyse von Längsschnittdaten, ist die Beschreibung des natürlichen Krankheitsverlaufs bei einem größeren Patientenkollektiv ohne Behandlung mit Cerliponase alfa, um die Wirksamkeit von Cerliponase alfa vs. eine externe Kontrolle überprüfen zu können.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b> Personen mit CLN2.</p> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b> -</p>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen u. Patienten; Datenschnitte</b>	<p><b>Eingeschlossen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Original-Datenbank (Datenschnitt 2015): Hamburg: N = 30; WCMC: N = 49</li> <li>• NH-Update 1 (Datenschnitt: Februar 2015): Hamburg: N = 63, Verona: N = 11</li> <li>• NH-Update 2 (Datenschnitt: August 2016): Hamburg: N = 58; Verona: N = 11</li> <li>• NH-Update 3 (Datenschnitt: Februar 2021): Hamburg: N = 58; Verona: N = 11</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Studienzentren</b> Hamburg und Verona</p> <p><b>Studienzeitraum</b> Erste Person, erste Visite: k. A. Letzte Person, letzte Visite: k. A.</p>

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; k. A.: keine Angabe; NCL: Neuronale Ceroid-Lipofuszinose; ICV: intrazerebroventrikulär; WCMC: Weill Cornell Medical College.



**Studie 190-504 (PASS)**
*Tabelle 28: Charakterisierung der Studie 190-504 (PASS)*

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Studie 190-504 ist eine freiwillige, offene, multizentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie von Cerliponase alfa nach Zulassungserteilung bei Personen mit CLN2, deren Diagnose durch Tests der TPP1-Enzymaktivität und durch molekulargenetische Untersuchungen bestätigt ist (PASS).</p> <p>Die Studie dient der Nachverfolgung von Personen, die bereits zuvor (z. B. im Rahmen klinischer Studien) eine Behandlung mit Cerliponase alfa begonnen haben oder innerhalb von 60 Tagen nach Einschluss eine Behandlung mit Cerliponase alfa beginnen wollen.</p> <p>Das Hauptziel der Studie ist die Auswertung der Langzeitsicherheit der Behandlung mit Cerliponase alfa bei Personen mit CLN2.</p> <p>Die Studie findet in ambulanten, spezialisierten Zentren mit Fokus auf neurologischen Erkrankungen statt, die Erfahrung in der Behandlung von Personen mit einer CLN2-Erkrankung haben. Die Untersuchung und Behandlung der Teilnehmenden soll nach lokalem Standard durchgeführt werden. Dem Studienpersonal wird empfohlen sich an den im Studienprotokoll empfohlenen Visitenplan zur Erhebung von Parametern und Endpunkten zu halten. Sofern vorgeschlagene Untersuchungen nicht Bestandteil der Standardversorgung des Landes, der Einrichtung oder der/des individuellen Patientin/Patienten ist, sollen diese nicht erhoben werden. Die Daten sollen mindestens alle 6 Monate bis zu 10 Jahre lang erhoben werden.</p> <p>Sofern die Behandlung vor Einschluss in die Studie, bspw. im Rahmen einer vorherigen klinischen Studie, begann, sollen alle relevanten Daten im aktuellen Studienzentrum nacherfasst werden. Als Baseline wird die zuletzt verfügbare Messung bzw. Erhebung vor bzw. bis zu 30 Tage nach Erhalt der Therapie definiert.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten werden über einen Zeitraum von mindestens 8 Jahren ab Einschluss der ersten Person und mindestens für weitere 2 Jahre nach Aufnahme der letzten Person oder bis zum Abschluss der Studie erhoben.</p> <p>Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesicherte CLN2-Diagnose (TPP1-Enzymaktivität oder CLN2-Genanalyse).</li> <li>• Derzeitige Behandlung mit Cerliponase alfa oder Behandlung innerhalb von 60 Tagen nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung vorgesehen.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <p>Derzeitige Behandlung in einer anderen klinischen Studie (Medizinprodukte oder Arzneimittel) oder weniger als 30 Tage nach Ende einer klinischen Studie, einschließlich Studien mit Cerliponase alfa.</p>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten; Datenschnitte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geplant: N = 45–63</li> <li>• Eingeschlossen: N = 40</li> <li>• Beginn der Behandlung vor Einschluss in die Studie bei 36 Personen: n = 12 aus den Studien 190-201, 190-202, 190-203.</li> </ul> <p><b>Datenschnitte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jährliche Datenschnitte geplant.</li> <li>• Interimsstudienbericht ab 04.07.2018 (nicht eingereicht).</li> <li>• Einziger vorgelegter Datenschnitt: 26.04.2022 (Interimsstudienbericht: 21.07.2022).</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Studienzentren</b> 11 Zentren in 7 Ländern (Deutschland, Italien, Frankreich, Schweden, Dänemark, Niederlande, Vereinigtes Königreich).</p> <p><b>Studienzeitraum</b> Erste Person, erste Visite: 10.10.2019 Letzte Person, letzte Visite: k. A.</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Langzeitsicherheit von Cerliponase alfa bei Personen mit CLN2.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Auftretens schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie), schwerwiegender kardiovaskulärer Nebenwirkungen und schwerwiegender gerätebedingter Komplikationen.</li> <li>• Auswirkungen von SUE Grad 3 auf die Leistung der Patientinnen und Patienten auf der CLN2-Bewertungsskala (motorische und sprachliche Bereiche).</li> <li>• CLN2-Bewertungsskala.</li> <li>• WCMC.</li> <li>• EQ-5D-5L.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthropometrische Messungen: Höhe oder Länge, Kopfumfang, Gewicht.</li> <li>• Tanner Staging.</li> <li>• Kraniales MRT.</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Prä-spezifiziert gemäß SAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 3, 3 bis &lt; 5, 5 bis &lt; 8, 8 bis &lt; 12, ≥ 12 Jahre)<sup>1)</sup>.</li> <li>• Geschlecht (weiblich, männlich).</li> </ul> <p>Post hoc im Studienbericht beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Port-Lokalisation (kranial oder Brust).</li> </ul>

<sup>1)</sup> Die Einteilung in unterschiedliche Altersklassen wird erst im Interimsstudienbericht beschrieben.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomographie; PASS: Post-Authorization Safety Study; SAP: Statistischer Analyseplan; TPP1: Tripeptidyl-Peptidase 1; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; WCMC: Weill Cornell Medical College.

Es existiert derzeit nur eine Version des Protokolls (27.07.2018).

*Tabelle 29: Charakterisierung der Intervention Cerliponase alfa*

Intervention
<p><b>Studie 190-504</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verabreichung gemäß Fachinformation und „Standard of Care“.</li> <li>• Es waren keine spezifischen Abbruchkriterien definiert.</li> </ul>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b> Nach lokalem Behandlungsstandard.</p>
<p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b> Nach lokalem Behandlungsstandard.</p>

## 7.2 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der ergänzend eingeschlossenen Studien (Tabellen 26 und 28) wurden einer Prüfung unterzogen. Tabelle 30 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 30: Im Anhang der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte für die Registerstudien 190-504 (PASS) und DEM CHILD RX*

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft		Darstellung im Anhang der Nutzenbewertung
		190-504 (PASS)	DEM CHILD RX	
Todesfälle	Mortalität	Ja <sup>1)</sup>	Ja <sup>1)</sup>	Ja
CLN2-Skala ML/HML-Skala	Morbidity	Ja	Ja	Ja
EQ-5D-5L <sup>2)</sup> EQ-5D-VAS <sup>2)</sup>		Ja Ja	Ja Ja	Nein Ja
IT-QoL-97 <sup>3)</sup>		-	Ja	Nein
PedsQL	Lebensqualität	-	Ja	Ja
PedsQL – Family Impact Module		-	Ja	Nein
CLN2-QoL		-	Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja <sup>4)</sup>	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Es war eine Erhebung der Todesfälle über die Sicherheit vorgesehen.

<sup>2)</sup> Für den Interimsstudienbericht vom 26.04.2022 liegen für die Studie 190-504 keine Daten vor.

<sup>3)</sup> Der pU ordnet den Endpunkt der Kategorie „Morbidity“ zu. Es konnten in den Studienunterlagen die konkreten Fragen des IT-QoL-97 nicht identifiziert werden, sodass nicht abschließend beurteilt werden kann, welcher Endpunktkategorie der Endpunkt zuzuordnen ist.

<sup>4)</sup> Der Endpunkt war als primärer Endpunkt definiert.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; CLN2-QoL: CLN2-spezifische Lebensqualität; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions; HML: Hamburg Motor/Language; IT-QoL-97: Infant Toddler Quality of Life 97 items; ML: Motor/Language; PASS: Post-Authorization Safety Study; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die Studie 190-901 wird als externe Kontrolle für den indirekten Vergleich der einarmigen Interventionsstudien 190-201/202 und 190-203 herangezogen. Die Operationalisierung der für den indirekten Vergleich erhobenen Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „CLN2-Bewertungsskala“ werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

## 7.2.1 Mortalität

### Gesamtüberleben

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Studie 190-504

Todesfälle wurden laut Studienprotokoll als SUE erfasst. Der Erfassungszeitraum begann mit der Einverständniserklärung und endet 30 Tage nach der letzten erhaltenen Dosis. In der Zeit zwischen der Einverständniserklärung und der Implantation des ICV-Ports bzw. der ersten Cerliponase-alfa-Infusion bei Personen mit bereits vorhandenem ICV-Port wurden nur SUE erfasst, die im Zusammenhang mit protokollbedingten Eingriffen stehen.

DEM CHILD RX

Bei dem DEM-CHILD-RX-Datensatz handelt es sich um Daten eines fortlaufenden Registers. Das Todesdatum wird innerhalb des Registers vermerkt, soweit bekannt.

190-901

Für die Patientenpopulation der Studie 190-901 NH3 wurden Todesfälle ab Geburt erfasst.

##### *Bewertung*

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die Erhebung wird als valide angesehen.

## 7.2.2 Morbidität

### CLN2-Bewertungsskala (ML/HML-Skala und MLVS/HMLVS-Skala)

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Es werden alle 4 Domänen der modifizierten CLN2-Bewertungsskala (MLVS) in den Studien 190-504 (PASS) und DEM CHILD RX und 190-901 (Hamburger CLN2-Bewertungsskala: HMLVS) erhoben. Für eine detaillierte Beschreibung der Domänen siehe Abschnitt 2.3.2. Es war vorgesehen die Ergebnisse der einzelnen Domänen bzw. Summenscores der Skalen HML bzw. ML, HMLV bzw. MLV und HMLVS bzw. MLVS darzustellen.

Studie 190-504 (PASS)

Die Erhebung findet analog der Studie 190-201 statt. Die Zentren sammelten die Bewertungen der CLN2-Krankheitsskala nach lokalem Behandlungsstandard. Aus diesem Grund war es möglich, dass von einigen Teilnehmenden zu Baseline keine Messung vorliegt, da diese nicht Teil des lokalen Behandlungsstandards des jeweiligen Zentrums war.

Sofern Teilnehmende vor Studieneinschluss mit der Studienmedikation begonnen haben, sollten diese Daten retrospektiv erhoben werden.

Einfluss von unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf die ML-Skala

Gemäß SAP untersucht die primäre Analyse deskriptiv die Auswirkungen von SUE CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf die Leistung der Patienten gemessen mit der ML-Skala. Der letzte ML-Wert vor dem

SUE CTCAE-Grad  $\geq 3$ , der erste Wert nach dem SUE und die Veränderung dieser Werte werden für alle SUE CTCAE-Grad  $\geq 3$  zusammengefasst.

Die Gesamtzahl der SUE CTCAE-Grad  $\geq 3$  wird einbezogen. Die Auswertung erfolgt ereignisbasiert und wird jährlich wiederholt. Falls zutreffend, wird diese Analyse für ML-Werte wiederholt, die innerhalb von 60 Tagen nach dem SUE auftraten, und kann für bestimmte SUE wiederholt werden. Die durchschnittliche Verschlechterung des ML-Scores pro Person nach Auftreten eines SUE CTCAE-Grad  $\geq 3$  wird ebenfalls untersucht.

Studien DEM CHILD RX und 190-901

Es handelt sich um einen Datensatz aus dem Register DEM-CHILD, dem auch die Kohorte für den externen Vergleich entsprach. Gemäß Modul 4 wurde der HML-Score im Register DEM CHILD nicht standardisiert erhoben, da keine Erhebungszeitpunkte für die Studie DEM CHILD RX festgelegt wurden. Nach Angabe des pU in Modul 4 wurden die Daten teilweise retrospektiv erhoben.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist bedingt nachvollziehbar. In allen Studien war eine standardisierte und vollständige Erhebung des Endpunkts aufgrund lokaler Behandlungsvorgaben und teilweise retrospektiver Erhebung von Daten möglicherweise nicht gegeben. In Studie 190-504 war eine Erfassung der Baseline-Werte dadurch zum Teil nicht möglich.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Zur Validität der CLN2-Bewertungsskala siehe Ausführungen in Abschnitt 2.3.2.

In allen Studien war eine standardisierte Erhebung und zum Teil retrospektive Erhebung der CLN2-Bewertungsskala nicht vorgesehen. Für DEM CHILD RX war zudem zum Teil eine retrospektive Erhebung des Endpunkts vorgesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie 190-504 untersucht deskriptiv den Einfluss von SUE CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf die ML-Skala. Es handelt sich um eine deskriptive Analyse der Änderung in der ML-Skala vor und nach Auftreten des SUE CTCAE-Grad  $\geq 3$  in einer Teilpopulation der Studie. Beide Endpunkte werden bereits in der Studie separat erhoben. Auf eine Darstellung wird daher verzichtet.

### **EQ-5D-5L/EQ-5D VAS**

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Studien 190-504 und DEM CHILD RX

Der Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) zu den Studienvisiten jeweils vor Anwendung der Studienmedikation durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten für die Patientinnen und Patienten erfasst.

Der EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version) umfasst 5 Dimensionen („Mobilität“, „Selbstpflege“, „Gewöhnliche Aktivitäten“, „Schmerz / Unwohlsein“, „Angst / Depression“) mit je 5 Antwortmöglichkeiten (von 1 „keine Probleme“ bis 5 „extreme Probleme“) und die VAS.

Bei der VAS handelt es sich um eine numerische Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientin / der Patient die Frage zu ihrem/seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung

beantwortet. „0“ steht für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand, „100“ für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Eine von den Patientinnen und Patienten berichtete Verbesserung des Gesundheitszustands wird als patientenrelevant eingestuft.

Der pU stellt im Nutzendossier, neben Ergebnissen zur VAS des EQ-5D-5L, den Index-Wert des EQ-5D-5L dar, der zur Ableitung eines gesundheitsökonomischen Gesamtnutzwerts berechnet wird. Der Berechnung liegen Gewichtungen zugrunde, die anhand von Befragungen der Allgemeinbevölkerung ermittelt wurden. Da der Nutzwert nicht anhand von Befragungen der Patientenpopulation mit der vorliegenden Indikation ermittelt wird, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation nicht gegeben.

#### Validität

Die EQ-5D-VAS wird als valide angesehen.

### **7.2.3 Lebensqualität**

#### **PedsQL-Module: PedsQL 4.0 Generic Core Scales**

##### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Studie DEM CHILD RX

Gemäß Modul 4 erfolgte die Erhebung, wie bei Studie 190-203 beschrieben. In Studie 190-203 wurden die Versionen des Elternberichts für Kinder im Alter 1–12 Monate, 13–24 Monate, 2–4 Jahre und 5–7 Jahre verwendet. Gemäß Modul 4 wurden altersgerechte Anpassungen an den Formulierungen vorgenommen. Eine Ausnahme stellt die Domäne „Schulische Fähigkeiten“ dar. Diese wurde in der Altersgruppe der 5- bis 7-Jährigen um 2 zusätzliche Items (Konzentrationsschwierigkeiten, Vergesslichkeit) auf insgesamt 5 Items erhöht. Kinder, die älter als 7 Jahre alt waren, wurden nicht mehr erfasst.

Für die Registerstudie DEM CHILD RX wurde der Elternfremdbericht für Kleinkinder (2–4 Jahre) und Kinder (5–7 Jahre) verwendet (Ausführungen siehe Abschnitt 2.3.3.)

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist bedingt nachvollziehbar. In Studie DEM CHILD RX bleibt unklar, inwieweit die Original-Version des Fragebogens oder die vom pU modifizierte Version der Studie 190-203 verwendet wurde.

##### Patientenrelevanz

Die Erfassung der allgemeinen Lebensqualität anhand des ausreichend validierten Instruments „PedsQL 4.0 Generic Core Scales“ wird als patientenrelevant bewertet (vorausgesetzt die Auswahl der adäquaten Versionen). Der „PedsQL Generic Core“ ist jedoch kein krankheitsspezifisches Instrument und für CLN2 liegt kein krankheitsspezifisches Modul vor.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

##### Validität

Zur Beurteilung der Validität siehe Abschnitt 2.3.3.

Für die in Studie 190-203 vorgenommenen Änderungen in den Formulierungen im Fragebogen konnten keine weiteren Informationen identifiziert werden. Es wird jedoch bei einer altersabhängigen Anpassung der Formulierung der Fragen nicht von einem Einfluss auf die Struktur des Fragebogens ausgegangen. Informationen zu den 2 zusätzlich eingefügten Items in der Domäne „Schulische Fähigkeiten“ konnten nicht identifiziert werden. Weitere Untersuchungen zur Eignung bzw. Validität der Domäne „Schulische Fähigkeiten“ liegen nicht vor, weshalb eine abschließende Beurteilung der Eignung bzw. Validität der Domäne „Schulische Fähigkeiten“ nicht möglich ist.

### **PedsQL – Family Impact Module**

Mit dem PedsQL-Fragebogenmodul „Family Impact Module“ wird die Auswirkung von chronischen Erkrankungen des Kindes auf die Familie gemessen. Da es sich um kein Instrument handelt, das die Lebensqualität der betroffenen Kinder adressiert, sondern die Auswirkungen der Erkrankung auf die Familie widerspiegelt, wird das Instrument als nicht direkt patientenrelevant eingeschätzt. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse nicht dargestellt.

### **Infant Toddler Quality of Life Questionnaire (IT-QoL-97)**

Der Endpunkt „IT-QoL-97“ wurde nur in der Registerstudie DEM CHILD RX erhoben. Es handelt sich um ein Instrument zur Bewertung der Lebensqualität. Der pU reicht eine Validierungsstudie für eine Version des Fragebogens mit 103 Items ein, während in der Registerstudie DEM CHILD RX eine Version mit 97 Items verwendet wird. Vom pU wird nicht diskutiert, inwieweit die Ergebnisse der Validierungsstudie auf die Version mit weniger Items übertragbar sind. Aufgrund dessen werden die Ergebnisse des Endpunkts nicht dargestellt. Zudem ist unklar, inwieweit die in der Validierungsstudie ermittelten Ergebnisse bei Personen mit chronischer respiratorischer Erkrankung (vorwiegend Asthma) und gesunden Personen auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar sind. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird verzichtet.

### **CLN2-spezifische Lebensqualität**

Das Instrument zur CLN2-spezifischen Lebensqualität (CLN2-QoL) wurde zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität entwickelt. Gemäß Modul 4 ist das durch die Eltern berichtete QoL-Messinstrument für die betroffenen Familien relevant, ihre Bedeutung für die betroffenen Patientinnen und Patienten sei allerdings unbekannt. In den Studienunterlagen konnten die konkreten Fragen des Messinstruments nicht identifiziert werden. Aufgrund dessen kann die Relevanz der abgefragten Inhalte für die Personen des Anwendungsgebiets nicht beurteilt werden, sodass die Ergebnisse des Endpunkts nicht dargestellt werden.

## **7.2.4 Sicherheit**

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

#### Studie 190-504

In Studie 190-504 wurden Sicherheit und Verträglichkeit, wie für Studie 190-201 beschrieben, erhoben, abgesehen von folgenden Änderungen:

- Verwendung von MedDRA-Version 24.0, keine Angaben zur verwendeten CTCAE-Version.
- Das Auftreten von Sicherheitsereignissen wurde ab der ersten Dosis bis 30 Tage nach der Verabreichung der letzten Dosierung erfasst.

- A priori definierte UE von Interesse
  - Überempfindlichkeitsreaktionen (SMQ „Breite Überempfindlichkeitsreaktion“), anaphylaktische Reaktionen (SMQ „Breit angelegter Reaktionsalgorithmus für anaphylaktische Reaktionen“).
  - Kardiovaskuläre Ereignisse: Jedes PT in den SOC „Gefäßkrankungen“ und „Herzkrankungen“, den HLT „EKG-Untersuchungen“ sowie den HLGT „Kardiale und vaskuläre Untersuchungen“.
  - Schwerwiegende gerätebedingte (ICV) Komplikationen (nach SOC und PT)
  - Konvulsionen (SMQ „Konvulsionen“)
  - Hydrozephalus (PT „Hydrozephalus“ und „Kongenitaler Hydrozephalus“).
  - Meningitis: Entsprechende PT zu Meningitis.
- Post hoc berichtete UE von Interesse:  
Zeitlich begrenzte unerwünschte Reaktionen auf eine Cerliponase-alfa-Infusion: Jede schwerwiegende oder nicht schwerwiegende unerwünschte Reaktion, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn einer Cerliponase-alfa-Infusion auftritt.

#### Studie DEM CHILD RX

Gemäß SAP wurden TEAE erfasst. Die Klassifizierung erfolgte nach SOC und PT gemäß MedDRA (keine Angabe der verwendeten Version), die Einordnung des Schweregrads jedes Ereignisses nach CTCAE (ohne Angabe der verwendeten Version).

Gemäß Modul 4 wurden für beide Registerstudien „TEAE mit vermuteter Verbindung zur Behandlung aufgezeichnet“. Dabei ist ein TEAE definiert als alle UE, die nach der ICV-Operation neu aufgetreten sind und in ihrer Häufigkeit zugenommen oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert haben. Behandlungsbezogen heißt in dem Fall, dass das TEAE laut ärztlichem Prüfpersonal in vermutetem Zusammenhang mit der Cerliponase-alfa-Behandlung steht.

Gemäß den Studienunterlagen der Studie 190-504 und dem SAP der Registerstudie DEM CHILD RX konnten keine Angaben zur ausschließlichen Darstellung von mit der Prüfmedikation bzw. der ICV-Zugangseinrichtung (möglicherweise) in Verbindung stehenden TEAE identifiziert werden.

#### *Bewertung*

Die Erfassung aller UE fing in der Registerstudie 190-504 ab Eintritt in die Studie bzw. ab Erhalt der ersten Dosis an. Es ist unklar, inwiefern eine retrospektive Erhebung von Sicherheitsendpunkten durchgeführt wurde. Es gehen in die Auswertung Personen mit unterschiedlichen Beobachtungs- bzw. Behandlungszeiten ein.

Für die Studie DEM CHILD RX liegen nur sehr eingeschränkte Informationen zur Sicherheits- erfassung vor, weshalb diese abschließend nicht beurteilt werden kann.

Für beide Studien ist nicht beschrieben, dass die Auswertung des Endpunkts unter Nicht-berücksichtigung von krankheitsbedingten Ereignissen erfolgte. Demnach ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung gingen.

Gemäß Modul 4 werden zudem nur behandlungsbezogene TEAE berichtet, während gemäß den Studienunterlagen beider Studien eine Erhebung aller TEAE geplant war.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.



## Validität

Die Erhebung der UE wird als bedingt valide angesehen, wobei eine abschließende Beurteilung nicht möglich ist. Es ist unklar, ob eine separate Darstellung der TEAE unabhängig eines möglichen Zusammenhangs, wie in beiden SAP beschrieben, vorgenommen wurde oder ob gemäß Modul 4 TEAE mit einem (möglichen) Zusammenhang beschrieben wurden.

In Studie 190-504 werden Personen mit Beginn der Cerliponase-alfa-Therapie vor Studieneintritt beschrieben, wodurch Personen mit unterschiedlichen Beobachtungszeiten in die Auswertung eingehen. Es ist unklar, ob UE bei Personen, die vor Studieneintritt mit der Cerliponase-alfa-Therapie begonnen haben, retrospektiv und vollständig nacherhoben wurden.

### 7.2.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der im Anhang dargestellten Registerstudie 190-504 (PASS) und dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 31.

*Tabelle 31: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 190-504*

Studienvisite Endpunkt	Vor der Behandlung Baseline <sup>1)</sup>	Studien- eintritt <sup>2)</sup>	Studienphase Alle 6 Monate	Studienphase Jährlich	Studienende <sup>3)</sup> Bis zu 10 Jahre <sup>4)</sup>
CLN2-Bewertungsskala	x	x	x		
EQ-5D-VAS		x		x	
Sicherheit		x		x	

<sup>1)</sup> Teilnehmende konnten vor Studieneinschluss bereits mit einer Cerliponase-Therapie behandelt worden sein oder eine Behandlung ist innerhalb von 60 Tagen nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung vorgesehen.

<sup>2)</sup> Zu Studienbeginn sollen sowohl aktuelle Daten als auch retrospektiv Daten erhoben werden. Diese umfassen chirurgische Vorgeschichte, Hospitalisierungen, medizinische Geschichte, Krankheitsdiagnostik, Krampfanfälle, CLN2-Bewertungsskala, Echokardiogramm, EKG, Informationen zum ICV-Zugang, ICV-Zugang-Fehlleistung.

<sup>3)</sup> Bei Abbruch der Therapie mit Cerliponase alfa soll eine Abschlussvisite 30 Tage nach Beenden der Therapie stattfinden oder 30 Tage nach Studienabschluss.

<sup>4)</sup> Die Studiendauer beträgt mind. 8 Jahre für jede teilnehmende Person, nach Einschluss der ersten Person in die Studie und mind. 2 Jahre nachdem die letzte Person eingeschlossen wurde bzw. die Studie abgeschlossen ist.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions; ICV: intrazerebroventrikulär.

Für die Studie DEM CHILD RX wurde keine Übersicht über die Erhebung von Endpunkten vorgelegt. Gemäß Modul 4 wurden Daten zur CLN2-Bewertungsskala und den Endpunkten „EQ-5D-VAS“ und „PedsQL“ nicht zu festgelegten Zeitpunkten erhoben. Die Erhebung erfolgte im Rahmen des „Standard of Care“ der Behandlungszentren.

## 7.3 Statistische Methoden

### Analysepopulationen

#### Studie 190-504

Die in die Studie eingeschlossenen Personen bestehen aus allen Teilnehmenden, die ihr Einverständnis für die Studie gegeben haben.

Die Sicherheitspopulation besteht aus Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden und die entweder einen ICV-Port zur Applikation der Studienmedikation oder bereits vor Studieneinschluss mit der Studienmedikation begonnen haben.

## Studie DEM CHILD RX

Alle Teilnehmenden gemäß Ein-/Ausschlusskriterien.

Baseline entspricht der letzten Messung vor der ersten Infusion von Cerliponase alfa.

### **Datenschnitte**

Registerstudie 190-504: 26.04.2022

Gemäß Output-Dateien in Studienunterlagen („Data Base Lock Outputs“): 11.05.2022

Registerstudie DEM CHILD RX: Dezember 2020

### **Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen**

#### Mortalität

In beiden Studien wurden Todesfälle über die Sicherheit erfasst.

#### CLN2-Bewertungsskala (ML/HML-Skala bzw. HMLVS/MLVS-Skala)

##### *Studie 190-504*

Es erfolgte eine deskriptive Darstellung des Endpunkts „Einfluss von unerwünschten Ereignissen des CTCAE-Grades  $\geq 3$  auf die ML-Skala“.

Die Rate der Krankheitsprogression gemessen anhand der Veränderung der ML-Skala war nicht im SAP präspezifiziert. Die Progressionsrate wurde errechnet als Veränderung des ML-Scores skaliert auf ein Jahr (365,25 Tage):

$$(-1) * ((\text{ML-Score}_{\text{Letzte Messung}} - \text{ML-Score}_{\text{Baseline}}) / (\text{Zeitpunkt}_{\text{Letzte Messung}} - \text{Zeitpunkt}_{\text{Baseline}})) / 365,25$$

Die Veränderung im Vergleich zu Baseline wird in 6-monatigen Abständen dargestellt. Die Berechnung der jeweiligen Werte wird laut SAP mit der Windowing-Methode durchgeführt.

#### PedsQL

Für die Studie DEM CHILD RX war eine deskriptive Auswertung der einzelnen Dimensionen, des psychosozialen Gesundheits-Summscores und des Gesamtscores vorgesehen.

#### EQ-5D-VAS

Es war eine deskriptive Auswertung für die Studie DEM CHILD RX vorgesehen.

#### Sicherheit

Es war eine deskriptive Auswertung vorgesehen.

### **Fehlende Werte und Daten-Imputation**

Zur Bestimmung der Veränderung zu Baseline wird die Windowing-Methode für beide Studien angewandt. Es wurde derjenige Wert innerhalb des Zeitfensters eingegeben, der dem Analysetag am nächsten lag. Lagen 2 Werte in demselben Zeitabstand vor, wurde jeweils der frühere Wert berücksichtigt.

## 7.4 Ergebnisse

### 7.4.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 32: Allgemeine Angaben der Studien 190-504 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2022)<sup>1)</sup> und DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020)

Allgemeine Angaben	190-504	DEM CHILD RX
Auswertbare Population, n (%)	40 (100) <sup>2)</sup>	24 (100) <sup>5)</sup>
Sicherheitspopulation, n (%)	38 (95) <sup>3)4)</sup>	-
Vor Einschluss mit Cerliponase alfa behandelt, n (%)	36 (90)	-
Teilnahme an einer vorherigen klinischen Studie <sup>6)</sup> , n (%)	12 (30)	k. A.
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	4 (10,0)	
Aufgrund von:		k. A.
Patient/in wurde in ein anderes Prüfzentrum verlegt	3 (7,5)	
Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals	1 (2,5)	
Mediane Behandlungsdauer (min; max)	4,1 (1,1; 8,6) <sup>7)</sup>	-
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	0,9 (0,0; 2,5) <sup>7)</sup>	78,0 (22,4; 218,6) <sup>8)</sup>

<sup>1)</sup> Datenschnitt Studie 190-504 gemäß Modul 4. Gemäß Output-Dateien in Studienunterlagen („Data Base Lock Outputs“): 11.05.2022.

<sup>2)</sup> Studienpopulation setzt sich zusammen aus frühen Anwendern (definiert als Probanden, die vor der Aufnahme in die Studie 190-504 eine erste Dosis Cerliponase alfa erhalten haben) und neuen Anwendern (definiert als Proband, der innerhalb von 60 Tagen nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung eine erste Dosis Cerliponase alfa erhalten hat).

<sup>3)</sup> Die Sicherheitspopulation besteht aus Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden und die entweder einen ICV-Port zur Applikation der Studienmedikation oder bereits vor Studieneinschluss mit der Studienmedikation begonnen haben.

<sup>4)</sup> 2 Personen wurden in die Studien aufgenommen aber nicht behandelt. Daher umfasst die Sicherheitspopulation nur 38 Personen.

<sup>5)</sup> Personen, die die Behandlung mit Cerliponase alfa außerhalb von klinischen Studien begonnen haben und für die mindestens zwei Bewertungen der HML-Skala mit Werten zwischen 1 und 6 im Abstand von mindestens 6 Monaten vorliegen.

<sup>6)</sup> Es wurden 12 Personen, die vorher in den klinischen Studien 190-201/202 und 190-203 teilgenommen haben, in die Registerstudie aufgenommen.

<sup>7)</sup> Beobachtungsdauer in Jahren.

<sup>8)</sup> Beobachtungsdauer in Wochen.

Abkürzungen: HML: Hamburg Motor/Language; ICV: intrazerebroventrikulär; k. A.: keine Angabe.

**Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien 190-504 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2022)<sup>1)</sup> und DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020)**

<b>Charakterisierung der Studienpopulationen</b>	<b>190-504<sup>2)3)</sup> N = 40</b>	<b>DEM CHILD RX<sup>4)5)</sup> N = 24</b>
<i>Alter zu Baseline<sup>6)</sup> (Jahre)</i>		
n	40	
Mittelwert (SD)	7,4 (2,8)	5,1 (2,27)
Median (min; max)	6,5 (3; 16)	4,8 (0,7; 11,2)
<i>Altersgruppe zu Baseline (Jahre), n (%)</i>		
< 3 Jahre	-	2 (8)
3 bis < 5 Jahre	4 (10)	11 (46)
≥ 5 Jahre	-	11 (46)
5 bis < 8 Jahre	19 (48)	k. A.
8 bis < 12 Jahre	14 (35)	k. A.
≥ 12 Jahre	3 (8)	k. A.
<i>Alter bei Diagnose (Jahre)</i>		
n	33	24
Mittelwert (SD)	3,8 (1,30)	4,4 (2,13)
Median (min; max)	3,8 (0; 7)	4,2 (0,2; 9,5)
<i>Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)</i>		
n	k. A.	23
Mittelwert (SD)		3,4 (0,88)
Median (min; max)		3,3 (2,0; 6,0)
<i>Alter beim ersten Krampfanfall</i>		
n	30	k. A.
Mittelwert (SD)	3,1 (0,9)	
Median (min; max)	3,0 (2,0; 6,0)	
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	19 (48)	10 (42)
weiblich	21 (53)	14 (58)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
weiß	30 (75)	k. A.
asiatisch	1 (3)	
keine Angaben	9 (23)	
<i>Region, n (%)</i>		
Großbritannien	7 (18)	-
Niederlande	7 (18)	-
Frankreich	8 (22)	-
Deutschland	9 (23)	24 (100)
Italien	7 (18)	-
Dänemark	1 (3)	-
Schweden	1 (3)	-
<i>Genotyp, n (%)<sup>7)</sup></i>		
1 häufige Mutation (c.622C>T oder c.509-1G>C)	7 (18)	3 (13)
2 häufige Mutationen (c.622C>T oder c.509-1G>C)	11 (28)	-
c.622C>T, andere		13 (54)
c.509-1G>C, andere		3 (13)
Andere Mutationen	7 (18)	5 (21)
unbekannt	15 (38)	-



Charakterisierung der Studienpopulationen	190-504 <sup>2)3)</sup> N = 40	DEM CHILD RX <sup>4)5)</sup> N = 24
<i>Phänotyp, n (%)</i> atypisch präsymptomatisch charakteristisch	k. A.	4 (17) 1 (4) 19 (79)
<i>CLN2-Gesamtscore (MLVS: 0–12 Punkte) zu Baseline</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	24 8,9 (2,0) 9,0 (5,0; 12,0)	k. A.
<i>CLN2-ML-Gesamtscore (0–6 Punkte) zu Baseline</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	25 3,9 (1,3) 4,0 (2,0; 6,0)	k. A.
<i>CLN2-ML/HML-Score zu Baseline, n (%)</i> 6 5 4 3 2 1	k. A.	6 (25) 2 (8) 7 (29) 3 (13) 5 (21) 1 (4)
<i>Krankheitssymptomatik, die zur Diagnose von CLN2-führte, &gt; 20 % nach PT, n (%)</i> Ataxie Myoclonus Verschlechterung der Feinmotorik Sprachstörung Sprachverzögerung Abnahme allgemeiner Fertigkeiten Diagnose von Geschwistern Krampfanfälle Messung der TPP1-Enzymaktivität in Leukozyten Molekulargenetischer Test	14 (35) 11 (28) 9 (23) 17 (43) 22 (55) 8 (20) 10 (25) 25 (63) 21 (53) 26 (65)	k. A.
<i>Erstsymptomatik, n (%)</i> Sprachstörung Krampfanfälle Verhaltensauffälligkeiten Demenz Lernstörung Motorische Störungen Sehverlust Nicht berichtet	k. A.	16 (67) 19 (79) 1 (4) 1 (4) 1 (4) 4 (17) 0 (0) 1 (4)
<i>Mindestens eine Vorerkrankung, ≥ 15 % nach SOC und PT, n (%)</i> Angeborene, familiäre und genetische Störungen Neuronale zeroide Lipofuszinose Infektionen und parasitäre Erkrankungen COVID-19 Verletzungen, Vergiftungen u. verfahrensbed. Komplikationen Infusionsbedingte Reaktionen Erkrankungen des Nervensystems Chirurgische und medizinische Eingriffe	9 (23) 6 (15) 7 (18) 6 (15) 6 (15) 6 (15) 9 (23) 8 (20)	k. A.

Charakterisierung der Studienpopulationen	190-504 <sup>2)3)</sup> N = 40	DEM CHILD RX <sup>4)5)</sup> N = 24
<i>Begleitmedikation, mind. 30 %, n (%)</i>		
Mind. eine Begleitmedikation erhalten	33 (83)	
Anilide	19 (48)	
Benzodiazepinderivate	22 (55)	
Clobazam	14 (35)	k. A.
Fettsäurederivate	20 (50)	
Melatonin-Rezeptor-Agonisten	14 (35)	
Melatonin	14 (35)	
Andere Antiepileptika	25 (63)	
Levetiracetam	18 (45)	

<sup>1)</sup> Datenschnitt gemäß Modul 4 für Studie 190-504. Gemäß Output-Dateien in Studienunterlagen („Data Base Lock Outputs“): 11.05.2022.

<sup>2)</sup> Es haben 36 Personen mit der Cerliponase-alfa-Behandlung vor dem Einschluss in die Studie begonnen.

<sup>3)</sup> Die mediane Behandlungsdauer mit Cerliponase alfa beträgt 4,1 Jahre (min; max: 1,1; 8,6) und die mediane Beobachtungszeit vom Einschluss in die Studie bis zum Interimsdatenschnitt 0,9 Jahre (min; max: 0,0; 2,5).

<sup>4)</sup> Auswertbare Population.

<sup>5)</sup> Die mediane Behandlungsdauer beträgt 78,0 Wochen (min; max: 22,4; 218,6).

<sup>6)</sup> Studie 190-504: Bei Studieneintritt

<sup>7)</sup> Angaben zu den Genotypen für die Studie 190-504 finden sich nur in Modul 4. Es wird sowohl für die „häufige Mutation“ als auch „häufige Mutationen“ die gleiche Beschreibung der Allele (c.622C>T oder c.509-1G>C) verwendet.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; HML: Hamburg Motor/Language; k. A.: keine Angabe; ML: Motor/Language; MLVS: Motor/Language/Vision/Seizure; PT: Preferred Term; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; TPP1: Tripeptidyl-Peptidase 1.

## 7.5 Mortalität

Zum Datenschnitt Dezember 2020 verstarben keine in der Studie DEM CHILD RX registrierten Personen.

Auch in Studie 190-504 war bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine mit Cerliponase alfa behandelte Person verstorben.

## 7.6 Morbidität

### 7.6.1 CLN2-Skala

Für Studie 190-504 lagen für die CLN2-Bewertungsskala zu Baseline Daten für nur 24 Personen (60,0 %) der Analysepopulation (N = 40) vor. Auf eine Darstellung der Ergebnisse wird daher verzichtet.

Für die Registerstudie DEM CHILD RX werden Ergebnisse ausschließlich für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator nach dem Matching berichtet, nicht jedoch für die Analysepopulation vor dem Matching (N = 24). Auf eine Darstellung wird daher verzichtet.

## 7.6.2 EQ-5D-VAS

### Studie 190-504

Der Endpunkt wurde für die Studie 190-504 nicht ausgewertet.

### Studie DEM CHILD RX

Die Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D-VAS des DEM-CHILD-RX-Datensatz finden sich in Tabelle 34.

*Tabelle 34: Ergebnisse für die EQ-5D-VAS in der Studie DEM CHILD RX; Analysepopulation  
(Datenschnitt: Dezember 2020)*

<b>Studie DEM CHILD RX<sup>1)</sup>: EQ-5D-VAS</b>	<b>N = 24<sup>2)</sup></b>
<i>Baseline</i>	
n	20 (83)
Mittelwert (SD)	62,0 (22,4)
Median (min; max)	60,0 (15; 99)
<i>Monat 12</i>	
n	20 (83)
Mittelwert (SD)	66,4 (22,0)
Median (min; max)	72,5 (15; 100)
<i>Veränderung zu Baseline - Monat 12</i>	
n	17 (71)
Mittelwert (SD)	3,7 (19,5)
Median (min; max)	0,0 (-40; 40)

<sup>1)</sup> Die mediane Behandlungsdauer beträgt 78,0 Wochen (min; max: 22,4; 218,6).

<sup>2)</sup> Auswertbare Population.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions; SD: Standardabweichung.

## 7.6.3 PedsQL

Der Endpunkt wurde in der Studie 190-504 nicht erhoben.

Für den DEM-CHILD-RX-Datensatz liegen keine auswertbaren Daten vor. Die Rücklaufquote lag zu Baseline bei 75 % und bei den darauffolgenden Visiten bei < 70 %.

## 7.7 Sicherheit

Eine Zusammenfassung der Sicherheit für die Registerstudien 190-504 und DEM CHILD RX findet sich in den nachfolgenden Tabellen 35 bis 39.

Gemäß Modul 4 wurden für beide Registerstudien „TEAE mit vermuteter Verbindung zur Behandlung“ aufgezeichnet. Als „behandlungsbezogene“ TEAE waren Ereignisse definiert, die laut ärztlichem Prüfpersonal in (vermutetem) Zusammenhang mit der Cerliponase-alfa-Behandlung stehen. Anders als in Modul 4 werden in den Studienunterlagen TEAE berichtet, ohne einen möglichen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat zu nennen. Gemäß Modul 4 wurden in der Registerstudie 190-504 SUE berichtet, unabhängig eines möglichen Zusammenhangs mit dem Prüfpräparat. SUE wurden für die Registerstudie DEM CHILD RX nicht beschrieben.

Für die Registerstudie 190-504 können unterschiedliche Beobachtungszeiten in die Auswertung eingehen, da ein überwiegender Teil der Teilnehmenden mit der Behandlung vor Einschluss in die Studie begonnen hat.

## Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse

Tabelle 35: Zusammenfassung der UE in den Studien 190-504 (Datenschnitt: 26.04.2022)<sup>1)</sup> und DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020)

Zusammenfassung der UE	190-504 N = 38 <sup>2)3)</sup> n (%)	DEM CHILD RX N = 24 <sup>4)5)</sup> n (%)
Personen mit mindestens einem...		
UE	15 (40) <sup>6)</sup>	16 (67) <sup>7)</sup>
UE CTCAE-Grad ≥ 3	8 (21) <sup>7)</sup>	k. A. <sup>7)8)</sup>
SUE	11 (29)	k. A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	0 (0)

<sup>1)</sup> Datenschnitt Studie 190-504 gemäß Modul 4. Gemäß Output-Dateien in Studienunterlagen („Data Base Lock Outputs“): 11.05.2022.

<sup>2)</sup> Darstellung bezieht sich auf die Sicherheitspopulation. 2 Personen wurden in die Studien aufgenommen aber nicht behandelt. Daher umfasst die Sicherheitspopulation nur 38 statt 40 Personen.

<sup>3)</sup> Die mediane Behandlungsdauer mit Cerliponase alfa beträgt 4,1 Jahre (min; max: 1,1; 8,6) und die mediane Beobachtungszeit vom Einschluss in die Studie bis zum Interimsdatenschnitt 0,9 Jahre (min; max: 0,0; 2,5). Es haben 36 Personen mit der Cerliponase-alfa-Behandlung vor dem Einschluss in die Studie begonnen.

<sup>4)</sup> Darstellung bezieht sich auf die Analysepopulation (Sicherheit) des DEM-CHILD-RX-Datensatz.

<sup>5)</sup> Mediane Beobachtungszeit beträgt 78,0 Wochen (min; max: 22,4; 218,6) bis zum Datenschnitt Dezember 2020.

<sup>6)</sup> Gemäß Modul 4 steht das TEAE mit der Behandlung in Zusammenhang, wenn das Studienmedikament verabreicht wurde und entweder ein sinnvoller zeitlicher Zusammenhang zum TEAE oder die Möglichkeit besteht, dass durch die Behandlung ein TEAE ausgelöst wurde und es auf keine andere Ursache zurückzuführen ist.

<sup>7)</sup> Gemäß Modul 4 wurden nur behandlungsbezogene TEAE berichtet, die entw. mit dem Studienmedikament o. der Zugangsvorrichtung in Zusammenhang stehen. Dieser Hinweis findet sich aber nicht in den Studienunterlagen.

<sup>8)</sup> Es wurden UE nach CTCAE-Grad 3 und 4 separat berichtet. Bei einer Person (4 %) trat ein UE Grad 3 und bei 3 Personen (13 %) ein UE Grad 4 auf.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 %

Tabelle 36: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach SOC und PT in den Studien 190-504 (Datenschnitt: 26.04.2022)<sup>1)</sup> und DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020); Sicherheitspopulation

UE mit Inzidenz ≥ 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	190-504 N = 38 <sup>2)3)4)</sup> n (%)	DEM CHILD RX N = 24 <sup>5)6)</sup> n (%)
<b>Kardiologische Erkrankungen</b>	- <sup>7)</sup>	<b>3 (13)</b>
Arrhythmie	- <sup>7)</sup>	3 (13)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>6 (16)</b>	<b>8 (33)</b>
Übelkeit	- <sup>7)</sup>	5 (21)
Erbrechen	- <sup>7)</sup>	8 (33)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>4 (11)</b>	<b>12 (50)</b>
Fieber	- <sup>7)</sup>	12 (50)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>6 (16)</b>	3 (13)
Vorrichtungsbedingte Infektion	- <sup>7)</sup>	3 (13)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>8 (21)</b>	<b>4 (17)</b>
Krampfanfälle	- <sup>7)</sup>	3 (13)



- <sup>1)</sup> Datenschnitt Studie 190-504 gemäß Modul 4. Gemäß Output-Dateien in Studienunterlagen („Data Base Lock Outputs“): 11.05.2022.
- <sup>2)</sup> 2 Personen wurden in die Studien aufgenommen aber nicht behandelt. Daher umfasst die Sicherheitspopulation nur 38 statt 40 Personen.
- <sup>3)</sup> Es haben 36 Personen mit der Cerliponase-alfa-Behandlung vor dem Einschluss in die Studie begonnen. Die mediane Behandlungsdauer mit Cerliponase alfa beträgt 4,1 Jahre (min; max: 1,1; 8,6) und die mediane Beobachtungszeit vom Einschluss in die Studie bis zum Interimsdatenschnitt 0,9 Jahre (min; max: 0,0; 2,5).
- <sup>4)</sup> Dargestellt sind alle TEAE, die vermutlich mit der Studienmedikation in Verbindung stehen („behandlungsbezogen“). TEAE sind definiert als alle UE, die nach der ICV-Operation neu aufgetreten sind, in ihrer Häufigkeit zugenommen oder sich in ihrem Schweregrad verschlechtert haben.
- <sup>5)</sup> Darstellung bezieht sich auf die Analysepopulation (Sicherheit) des DEM-CHILD-RX-Datensatz.
- <sup>6)</sup> Mediane Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt (Dezember 2020) beträgt 78,0 Wochen (min; max: 22,4; 218,6).
- <sup>7)</sup> Es wurden entweder keine Ereignisse zum UE nach SOC oder PT berichtet oder die Inzidenz betrug < 10 %.

Abkürzungen: ICV: intrazerebroventrikulär; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 %

Tabelle 37: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5 % nach SOC und PT in den Studien 190-504 (Datenschnitt: 26.04.2022)<sup>1)</sup> und DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020); Sicherheitspopulation

<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz ≥ 5 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>190-504 N = 38<sup>2)3)4)</sup> n (%)</b>	<b>DEM CHILD RX N = 24<sup>5)6)</sup> n (%)</b>
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	- <sup>7)</sup>	<b>2 (8)<sup>8)</sup></b>
Erbrechen	- <sup>7)</sup>	2 (8) <sup>8)</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	- <sup>7)</sup>	<b>3(13)<sup>8)</sup></b>
Fieber	- <sup>7)</sup>	3 (13) <sup>8)</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>6 (16)</b>	- <sup>7)</sup>
Anfälle	2 (5)	- <sup>7)</sup>
Status epilepticus	2 (5)	- <sup>7)</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>3 (8)</b>	<b>3 (13)<sup>8)</sup></b>
Vorrichtungsbedingte Infektion	- <sup>7)</sup>	3 (13) <sup>8)</sup>

- <sup>1)</sup> Datenschnitt Studie 190-504 gemäß Modul 4. Gemäß Output-Dateien in Studienunterlagen („Data Base Lock Outputs“): 11.05.2022.
- <sup>2)</sup> 2 Personen wurden in die Studien aufgenommen aber nicht behandelt. Daher umfasst die Sicherheitspopulation nur 38 statt 40 Personen.
- <sup>3)</sup> Es haben 36 Personen mit der Cerliponase-alfa-Behandlung vor dem Einschluss in die Studie begonnen. Die mediane Behandlungsdauer mit Cerliponase alfa beträgt 4,1 Jahre (min; max: 1,1; 8,6) und die mediane Beobachtungszeit vom Einschluss in die Studie bis zum Interimsdatenschnitt 0,9 Jahre (min; max: 0,0; 2,5).
- <sup>4)</sup> Für die Beobachtungsstudie 190-504 und die Personen in der Studie DEM CHILD RX wurden nur behandlungsbezogene TEAE berichtet, die entweder mit dem Studienmedikament oder der Zugangsvorrichtung in Zusammenhang stehen.
- <sup>5)</sup> Darstellung bezieht sich auf die Analysepopulation (Sicherheit) des DEM-CHILD-RX-Datensatz.
- <sup>6)</sup> Mediane Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt (Dezember 2020) beträgt 78,0 Wochen (min; max: 22,4; 218,6).
- <sup>7)</sup> Es wurden entweder keine Ereignisse zum UE nach SOC oder PT berichtet oder die Inzidenz betrug < 10 %.
- <sup>8)</sup> CTCAE-Grad 4.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE wurden nur für Studie 190-504 berichtet.

*Tabelle 38: SUE mit  $\geq 5\%$  Inzidenz nach SOC und PT in der Studie 190-504 (Datenschnitt: 26.04.2022)<sup>1)</sup>; Sicherheitspopulation*

<b>Studie 190-504 SUE mit <math>\geq 5\%</math> Inzidenz MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>N = 38<sup>2)3)</sup> n (%)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>5 (13)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>6 (16)</b>
Anfälle	2 (5)
Status epilepticus	2 (5)

<sup>1)</sup> Datenschnitt gemäß Modul 4; gemäß Output-Dateien in Studienunterlagen („Data Base Lock Outputs“): 11.05.2022.

<sup>2)</sup> 2 Personen wurden in die Studien aufgenommen aber nicht behandelt. Daher umfasst die Sicherheitspopulation nur 38 statt 40 Personen.

<sup>3)</sup> Die mediane Behandlungsdauer mit Cerliponase alfa beträgt 4,1 Jahre (min; max: 1,1; 8,6) und die mediane Beobachtungszeit vom Einschluss in die Studie bis zum Interimsdatenschnitt 0,9 Jahre (min; max: 0,0; 2,5). Es haben 36 Personen mit der Cerliponase-alfa-Behandlung vor dem Einschluss in die Studie begonnen.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

*Tabelle 39: UE von besonderem Interesse in der Studie 190-504 (Datenschnitt: 26.04.2022)<sup>1)</sup>; Sicherheitspopulation*

<b>Studie 190-504 UE von besonderem Interesse</b>	<b>N = 38<sup>2)3)</sup> n (%)</b>
Überempfindlichkeitsreaktionen	2 (5)
CTCAE-Grad 3	0 (0)
Reaktionen in zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion	11 (29)
CTCAE-Grad 3	2 (5)
Schwerwiegende gerätebedingte Reaktionen (ICV)	6 (16)
CTCAE-Grad 3	2 (5)
Kardiovaskuläre Ereignisse	0 (0)
Hydrozephalus	0 (0)
Meningitis	1 (3)
CTCAE-Grad 3	1 (3)
Konvulsionen	5 (13)
CTCAE-Grad 3	5 (13)

<sup>1)</sup> Datenschnitt gemäß Modul 4; gemäß Output-Dateien in Studienunterlagen („Data Base Lock Outputs“): 11.05.2022.

<sup>2)</sup> 2 Personen wurden in die Studien aufgenommen aber nicht behandelt. Daher umfasst die Sicherheitspopulation nur 38 statt 40 Personen.

<sup>3)</sup> Es haben 36 Personen mit der Cerliponase-alfa-Behandlung vor dem Einschluss in die Studie begonnen. Die mediane Behandlungsdauer mit Cerliponase alfa beträgt 4,1 Jahre (min; max: 1,1; 8,6) und die mediane Beobachtungszeit vom Einschluss in die Studie bis zum Interimsdatenschnitt 0,9 Jahre (min; max: 0,0; 2,5).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICV: intrazerebroventrikulär; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 8 Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator

Es wurden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator für Studie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 und für Studie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2 gebildet.

Die Charakteristika der Studie 190-901 und der Studien 190-201/202 und 190-203 vor und nach Matching sowie die Ergebnisse zu den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „ML/HML-Skala“ werden im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt (für Ausführungen zu Methodik und Limitationen siehe Abschnitt 2.6).

### 8.1 Studiencharakteristika der Studien 190-201/202, 190-203 und 190-901

#### Charakterisierung der Studie 190-901

Der Patientenfluss der Studie 190-901 ist in Tabelle 40 dargestellt. Nach Anwendung der Filterkriterien umfasste die auswertbare Population der Studie 190-901 NH3 61 % und der Studie 190-901 NH2 77 % der Population der Studie 190-901 NH-Update 2/3 (N = 69).

Tabelle 40: Allgemeine Angaben der Studie 190-901

<b>Studie 190-901 Allgemeine Angaben</b>	<b>NH-Update 2<sup>1)3)</sup>/3<sup>2)3)</sup> N = 69</b>
<i>190-901 NH-Update 2/3, n (%)</i>	
Gesamt	69 (100,0)
Hamburg	58 (84,1)
Verona	11 (15,9)
<i>Auswertbare Population, n (%)</i>	
190-901 NH2 <sup>4)</sup>	53 (76,8)
190-901 NH3 <sup>5)</sup>	42 (60,9)
<i>Anzahl an Personen für indirekten Vergleich mit Studie, n (%)</i>	
190-201/202, 2-Kriterien-Matching <sup>6)7)</sup>	21 (30,4)
190-201/202, 3-Kriterien-Matching <sup>7)8)</sup>	17 (24,6)
<i>Anzahl an Personen für indirekten Vergleich mit Studie, n (%)</i>	
190-203, 2-Kriterien-Matching <sup>5)</sup>	n. v.
190-203, 3-Kriterien-Matching <sup>6) 8)9)</sup>	29 (42,0)
Mediane Beobachtungsdauer vor Studieneinschluss	-

<sup>1)</sup> Es wurde der Datenschnitt vom August 2016 verwendet.

<sup>2)</sup> Es wurde der Datenschnitt vom Februar 2021 verwendet.

<sup>3)</sup> Bei den Populationen der Studien 190-901 NH2 und NH3 handelt es sich um die gleiche Population, nur wurde für die Population der Studie 190-901 NH3 eine längere Beobachtungsdauer zugrunde gelegt. Angaben zu den Beobachtungszeiten beider Patientenpopulationen konnten nicht identifiziert werden.

<sup>4)</sup> Folgende Filterkriterien für die Bildung der auswertbaren Patientenpopulation waren definiert: mind. ein HML-Score  $\geq 3$ , mind. zwei HML-Scores zwischen 1 und 6 und im Abstand von mind. 6 Monaten.

<sup>5)</sup> Folgende Filterkriterien für die Bildung der auswertbaren Patientenpopulation waren definiert: Ausschluss eines Zwillings, mind. ein HML-Score  $\geq 3$  im Alter  $\geq 36$  Monate, mind. zwei HML-Scores zwischen 1 und 5 und im Abstand von mind. 6 Monaten, Ausschluss von 7 Personen (8,8 %), die an Studie 190-201/202 teilnahmen.

<sup>6)</sup> Folgende Kriterien waren für das 2-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied  $\leq 12$  Monate jeweils zu Baseline.

<sup>7)</sup> Es werden die Ergebnisse des 2-Kriterien-Matchings gegenüber denen des 3-Kriterien-Matchings (a priori definiert) als relevanter erachtet, siehe Kapitel 2.6.1.

<sup>8)</sup> Folgende Kriterien waren für das 3-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied  $\leq 3$  Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C $\rightarrow$ T, c.509.1G $\rightarrow$ C).

<sup>9)</sup> Für Studie 190-203 liegen nur Ergebnisse des 3-Kriterien-Matchings vor.

Abkürzungen: (H)ML: (Hamburg) Motor/Language; n. v.: nicht verfügbar.

Für die Patientenpopulation der Studie 190-901 NH-Update 2/3 konnten für die gesamte Kohorte (N = 69) vor Anwendung der Filterkriterien zur Bildung der auswertbaren Populationen der Studien 190-901 NH2 (N = 53) bzw. NH3 (N = 42) folgende Patientencharakteristika nicht identifiziert werden: Geburtsjahr; mediane Studiendauer; Alter bei ersten klinischen Symptomen; erste klinische Anzeichen Alter (Monate) beim ersten Auftreten von Krampfanfällen; Symptome, die zu der Diagnose führten; Alter (Monate) bei Diagnosestellung; Genotyp; HML-Score vor bzw. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Auch Angaben zu Begleitmedikation bzw. supportiver Therapie konnten nicht identifiziert werden.

Es wurden in Studie 109-910 NH-Update 2/3 (N = 69) 58 Personen (84 %) aus Deutschland und 11 (16 %) aus Italien eingeschlossen.

### **Charakterisierung der Studienpopulation für den indirekten Vergleich**

Für den indirekten Vergleich wurde für Studie 190-201/202 nach Anwendung der Filterkriterien, um eine vergleichbare Patientenpopulation mit den Interventionsstudien zu erhalten, die Patientenpopulation 190-901 NH3 und für Studie 190-203 die Patientenpopulation 190-901 NH2 verwendet. Es wurden spezifische Auswahlkriterien definiert, die den Ein-/ Ausschlusskriterien der Studien 190-201/202 und 190-203 entsprachen (Details siehe Kapitel 2.6 bzw. Tabelle 10). Beide Patientenpopulationen entstammen dem Register DEM-CHILD. Gemäß pU handelt es sich um die gleiche Patientenpopulation, die Beobachtungszeiten sollen für Studie 190-901 NH3 (Datenschnitt: Februar 2021) länger sein als für die Patientenpopulation der Studie 190-901 NH2 (August 2016).

Gemäß Modul 4 liegen lediglich Daten zum Geburtsjahr der Teilnehmenden der Population der Studie 190-901 NH1 vor (N = 41 auswertbare Personen), die Hinweise zum Zeitpunkt der Datensammlung liefern könnten. Insgesamt 6 Personen (15 %) wurden zwischen 1960 und 1989 geboren, 19 (46%) zwischen 1990 und 1999 und 16 (39 %) zwischen 2000 und 2009. Für die Populationen der Studien 190-901 NH2 und NH3 konnten hierzu keine Angaben identifiziert werden. Inwieweit bzw. wie viele Personen der 190-901-NH1-Population auch in den beiden Patientenpopulationen der Studien 190-901 NH2 und NH3 umfasst sind, ist unklar.

Für die Patientencharakteristika wird auf einen Datenschnitt der Studie 190-901 aus dem Jahr 2017 verwiesen. Hier sind jedoch ausschließlich Angaben zur Patientenpopulation der Studie 190-901 (N = 49) nach Anwendung folgender Filterkriterien abgebildet: Ausschluss eines Zwillings sowie zwei HML-Scores im Alter von  $\geq 36$  Monaten, davon mindestens ein HML-Score  $\geq 3$  sowie zwischen 1 und 5 und mindestens ein HML-Score in einem im Abstand von mindestens 6 Monaten vom ersten HML-Score. Es konnten jedoch keine Angaben zu der auswertbaren Patientenpopulation nach Anwendung der in Tabelle 10 beschriebenen Filterkriterien für die Patientenpopulationen der Studien 190-901 NH2 (N = 53) und 190-901 NH3 (N = 42) identifiziert werden.

### Studien 190-201/202 und 190-901 NH 3

In Tabelle 41 sind die Patientencharakteristika der Studie 190-201/202 für den finalen Datenschnitt (10.12.2020) und der externen Kontrolle 190-901 NH3 (Februar 2021) für den naiven Vergleich (vor dem Matching) und nach dem 1:1-Matching anhand 2 Kriterien abgebildet.

Es fehlen für die externe Kontrolle 190-901 NH3 Angaben zu Begleitmedikation bzw. supportive Therapie, dem Alter beim ersten Auftreten von Krampfanfällen sowie zu Symptomen, ersten klinischen Anzeichen zu einer Diagnose führend oder Vorerkrankungen.

Vor dem Matching konnten Imbalancen bei Geschlecht und Genotyp beobachtet werden. Nach dem Matching sind Imbalancen hinsichtlich des Geschlechts und geringfügige Unterschiede im Genotyp (Kategorie „andere x2“) zu beobachten.

*Tabelle 41: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien 190-201/202 (Datenschnitt: 10.12.2020) und 190-901 NH3 (Datenschnitt: Februar 2021) für den indirekten Vergleich*

Charakterisierung der Studienpopulationen	Naiver Vergleich Auswertbare Population		1:1-Matching, 2 Kriterien <sup>1)</sup> Auswertbare Population	
	190-201/202 <sup>2)</sup> N = 23	190-901 NH3 <sup>3)4)</sup> N = 42	190-201/202 <sup>2)</sup> N = 21	190-901 NH3 <sup>3)4)5)</sup> N = 21
<i>Alter (Jahre) zu Krankheitsbeginn</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	3,4 (1,1) 3,0 (2,5; 6,3)	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Diagnose</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Alter (Jahre) zu 300mg-Baseline</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	4,8 (1,0) 4,8 (3,3; 7,2)	4,0 (0,9) 3,8 (3,0; 7,5)	4,6 (0,8) k. A.	4,6 (0,7) k. A.
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	9 (39) 14 (61)	25 (60) 17 (40)	8 (38) 13 (62)	13 (62) 8 (38)
<i>M/HM-Score (0–3 Punkte) zu 300mg-Baseline<sup>6)7)</sup></i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	23 2,0 (0,6) 2,0 (1,0; 3,0)	k. A.	21 2,0 (0,6) 2,0 (1,0; 3,0)	21 2,0 (0,6) 2,0 (1,0; 3,0)
<i>L/HL-Score (0–3 Punkte) zu 300mg-Baseline</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	23 1,4 (0,7) 1,0 (0,0; 3,0)	k. A.	21 1,5 (0,8) 1,0 (0,0; 3,0)	21 1,5 (0,9) 1,0 (0,0; 3,0)
<i>ML/HML-Score (0–6 Punkte) zu 300mg-Baseline</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	23 3,5 (1,20) 3,0 (1,0; 6,0)	k. A.	21 3,5 (1,3) 3 (1,0; 6,0)	21 3,5 (1,3) 3 (1,0; 6,0)
<i>ML/HML-Score (0–6 Punkte) zu 300mg-Baseline, n (%)</i> 6 5 4 3 2 1 0	2 (9) 2 (9) 5 (22) 11(48) 2 (9) 1 (4) 0 (0)	k. A.	2 (10) 2 (10) 5 (24) 9 (43) 2 (10) 1 (5) 0 (0)	2 (10) 2 (10) 5 (24) 9 (43) 2 (10) 1 (5) 0 (0)

Charakterisierung der Studienpopulationen	Naiver Vergleich Auswertbare Population		1:1-Matching, 2 Kriterien <sup>1)</sup> Auswertbare Population	
	190-201/202 <sup>2)</sup> N = 23	190-901 NH3 <sup>3)4)</sup> N = 42	190-201/202 <sup>2)</sup> N = 21	190-901 NH3 <sup>3)4)5)</sup> N = 21
<i>MLVS/HMLVS-Score (0–12 Punkte) zu 300mg-Baseline</i>				
n	23	k. A.	21	12
Mittelwert (SD)	8,0 (1,8)		8,1 (1,9)	7,1 (1,3)
Median (min; max)	8,0 (4,0; 12)		8,0 (4,0; 12,0)	7,0 (5,0; 9,0)
<i>Genotyp, n (%)</i>				
c.622C>T x2	5 (22)	12 (29)	5 (24)	6 (29)
c.509-1G>C x2	2 (9)	3 (7)	2 (10)	2 (10)
c.622C>T, c.509-1G>C	2 (9)	9 (21)	2 (10)	4 (19)
c.622C>T, andere	4 (17)	3 (7)	4 (19)	3 (14)
c.622C>T, fehlend	0 (0)	2 (5)	0 (0)	1 (5)
c.509-1G>C, andere	3 (13)	6 (14)	2 (10)	2 (10)
anderer x2	7 (30)	7 (17)	6 (29)	3 (14)

<sup>1)</sup> Es werden die Ergebnisse des 2-Kriterien-Matchings gegenüber denen des 3-Kriterien-Matchings (a priori definiert) bevorzugt; siehe in Kapitel 2.6.1 adressierte Limitationen. Folgende Kriterien waren für das 2-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.

<sup>2)</sup> Es wird der Datenschnitt vom 10.12.2020 verwendet.

<sup>3)</sup> Es wurde der Datenschnitt Februar 2021 verwendet.

<sup>4)</sup> Die auswertbare Patientenpopulation der Studie 190-901 NH3 wurde für das Matching mit Studie 190-201/202 nach folgenden Filterkriterien gebildet: Ausschluss eines Zwillings, mind. ein HML-Score ≥ 3 im Alter ≥ 36 Monate, mind. zwei HML-Scores zwischen 1 und 5 und im Abstand von mind. 6 Monaten, Ausschluss von 7 Personen, die an Studie 190-201/202 teilnahmen.

<sup>5)</sup> Gemäß Modul 4 werden Angaben zur Population der Studie 190-901 NH2 vorgenommen.

Abkürzungen: HL: Hamburg Language; HM: Hamburg Motor; HML: Hamburg Motor/Language; HMLVS: Hamburg Motor/Language/Vision/Seizures; k. A.: keine Angabe; L: Language; M: Motor; ML: Motor/Language; MLVS: Motor/Language/Vision/Seizures; SD: Standardabweichung.

### Studien 190-203 und 190-901 NH2

In Tabelle 42 sind die Charakteristika der Studien 190-203 und 190-901 NH2 vor und nach dem Matching beschrieben.

Es fehlen für die externe Kontrolle 190-901 NH2 Angaben zu u. a. Begleitmedikation bzw. supportive Therapie, dem Alter beim ersten Auftreten von Krampfanfällen sowie zu Symptomen, ersten klinischen Anzeichen zu einer Diagnose führend oder Vorerkrankungen.

**Tabelle 42: Charakteristika der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich der Patientenpopulationen der Studien 190-203 (Datenschnitt: Dezember 2020) und 190-901 NH2 (Datenschnitt: August 2016)**

Charakteristika der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich	190-203 vs. 190-901 NH2 Auswertbare Population		190-203 vs. 190-901 NH2 1:3-Matching <sup>1)</sup> , 3 Kriterien <sup>2)</sup>	
	190-203 <sup>3)</sup> N = 14	190-901 NH2 <sup>4)5)</sup> N = 53	190-203 <sup>3)</sup> N = 12	190-901 NH2 <sup>4)5)6)</sup> N = 29
<i>Alter (Jahre) zu Krankheitsbeginn</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	7 2,6 (1,5) 2,4 (0,0; 4,7)	k. A.	5 2,2 (1,4) 2,1 (0,0; 3,5)	7 2,6 (0,9) 2,9 (1,5; 3,7)
<i>Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Diagnose</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Alter (Monate) bei ersten Krampfanfällen</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	7 3,0 (0,5) 3,2 (2,5; 3,6)	k. A.	5 3,0 (0,5) 3,2 (2,5; 3,6)	11 3,1 (0,3) 3,1 (2,5; 3,7)
<i>Alter (Jahre) zu Baseline<sup>7)</sup></i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	12 2,7 (1,1) 2,5 (1,1; 4,5)	29 2,7 (1,1) 2,5 (1,1; 4,5)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	8 (57,1) 6 (42,9)	k. A.	4 (33,3) 8 (66,7)	15,3 (52,8) 13,7 (47,2)
<i>ML/HML-Score zu Baseline</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	14 4,6 (1,7) 5,5 (1,0; 6,0)	k. A.	12 5,0 (1,4) 6 (2,0; 6,0)	29 5,0 (1,4) 6 (2,0; 6,0)
<i>ML/HML-Score (0–3 Punkte) zu Baseline, n (%)</i> 6 5 4 3 2 1 0	7 (50,0) 1 (7,1) 3 (21,4) 1 (7,1) 1 (7,1) 1 (7,1) 0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
<i>M/HM-Score (0–3 Punkte) zu Baseline</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	14 2,3 (0,8) 2,5 (1,0; 3,0)	k. A.	12 2,4 (0,8) 3,0 (1,0; 3,0)	29 2,6 (0,5) 3,0 (1,0; 3,0)
<i>L/HL-Score (0–3 Punkte) zu Baseline</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	14 2,4 (0,9) 3,0 (0,0; 3,0)	k. A.	12 2,6 (0,7) 3,0 (1,0; 3,0)	29 2,4 (0,9) 3,0 (0,0; 3,0)

Charakteristika der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich	190-203 vs. 190-901 NH2 Auswertbare Population		190-203 vs. 190-901 NH2 1:3-Matching <sup>1)</sup> , 3 Kriterien <sup>2)</sup>	
	190-203 <sup>3)</sup> N = 14	190-901 NH2 <sup>4)5)</sup> N = 53	190-203 <sup>3)</sup> N = 12	190-901 NH2 <sup>4)5)6)</sup> N = 29
<i>MLVS/HMLVS-Score (0–12 Punkte) zu Baseline</i>				
n	14	k. A.	12	28
Mittelwert (SD)	10,3 (2,6)		10,9 (1,6)	10,2 (2,7)
Median (min; max)	11,5 (3,0; 12,0)		12,0 (8,0; 12,0)	12,0 (4,0; 12,0)
<i>Genotyp, n (%)</i>				
keine Mutation <sup>7)</sup>	k. A.	k. A.	1 (8,3)	2,4 (8,3)
eine Mutation			4 (33,3)	9,7 (33,3)
andere Mutationen			7 (58,3)	16,9 (58,3)
<i>Region n (%)</i>				
Deutschland	k. A.	k. A.	10 (83,3)	27,8 (95,8)
Italien			0 (0,0)	1,2 (4,2)
USA			2 (16,7)	0 (0,0)
<i>Mindestens eine Vorerkrankung</i>				
Angeborene, familiäre und genetische Störungen	14 (100)			
NCL	14 (100)			
Erkrankungen d. Nervensystems	9 (64)			
Ataxie	5 (36)	k. A.	k. A.	k. A.
Kognitive Störung	3 (21)			
Epilepsie	6 (43)			
Sprachstörung	4 (29)			
Entwicklungsbedingte Sprechstörung	8 (57)			

<sup>1)</sup> Ein 1:3-Matching wurde durchgeführt, bei dem jeder Person der Studie 190-203 bis zu 3 Matching-Partner der externen Kontrolle 190-901 NH2 zugeteilt wurden. Es wurde das 3-Kriterien-Matching verwendet. Die Personen in der externen Kontrolle wurden gemäß der Anzahl an vorhandenen Matching-Partnern (3, 2 oder 1) invers gewichtet (1/3, 1/2 oder 1).

<sup>2)</sup> Folgende Kriterien waren für das 3-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied  $\leq 3$  Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C→T, c.509.1G→C).

<sup>3)</sup> Es wird der Interimsdatenschnitt vom 26.04.2020 verwendet.

<sup>4)</sup> Es wird der Datenschnitt vom August 2016 verwendet.

<sup>5)</sup> Gemäß pU kann es durch die unterschiedliche Gewichtung der Kontrollpersonen dazu kommen, dass die Anzahl an Personen keine ganze Zahl darstellt.

<sup>6)</sup> Folgende Kriterien für die Bildung der auswertbaren Patientenpopulation anhand ähnlicher Ein-/Ausschlusskriterien der Studie 190-203 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2020) wurden definiert: Mind. ein HML-Score  $\geq 3$ , mind. zwei HML Scores zwischen 1 und 6 und im Abstand von mind. 6 Monaten.

<sup>7)</sup> Die Definition des Genotyps wird im Interimsstudienbericht im Vergleich zu Modul 4 anders operationalisiert. Anstelle der Angabe „keine Mutationen“ im Studienbericht wird dies in Modul 4 als „häufige Mutation (c.622C>T oder c.509-1G>C)“ bezeichnet.

Abkürzungen: HL: Hamburg Language; HM: Hamburg Motor; HML: Hamburg Motor/Language; HMLVS: Hamburg Motor/Language/Vision/Seizures; k. A.: keine Angabe; L: Language; M: Motor; ML: Motor/Language; MLVS: Motor/Language/Vision/Seizures; NCL: Neuronale Ceroid-Lipofuszinose; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung.

Für die indirekten Vergleiche der Studien 190-201/202 und 190-203 wurden keine (medianen) Beobachtungszeiten vor dem Matching für die auswertbare Patientenpopulation der externen Kontrollen 190-901 NH2 (N = 53) bzw. NH3 (N = 42) und für die gematchten Patientenpopulationen nach dem Matching beider Studien berichtet.



Für den Vergleich zu Baseline für den ML/HML-Score (0–6 Punkte) waren Angaben von  $\geq 70\%$  der Patientinnen und Patienten zu folgenden Visiten verfügbar.

- 1:1-Matching (2 Kriterien)
  - 190-201/202 (N = 21): Woche 297, n = 16 (76 %)
  - 190-901 NH3 (N = 21): Woche 97, n = 17 (81 %)
- 1:1-Matching (3 Kriterien)
  - 190-201/202 (N = 17): Woche 297, n = 13 (76 %)
  - 190-901 (N = 17): Woche 153, n = 12 (71 %)
- Vollständiges Datenset (naiver Vergleich ohne Matching)
  - 190-201/202 (N = 23): Woche 313, n = 16 (69,5 %)
  - 190-901 (N = 42): Woche 169, n = 30 (71 %)

Für den indirekten Vergleich der Studien 190-203 und 190-901 NH2 nach 1:3-Matching (3 Kriterien) bzw. für die auswertbare Population ohne Matching (naiver Vergleich) wurden ebenfalls keine medianen Beobachtungszeiten eingereicht. Für den Vergleich zu Baseline wurden Daten von  $\geq 70\%$  der auswertbaren Populationen zu folgenden Visiten beobachtet:

- 1:3-Matching (3 Kriterien)
  - 190-203 (N = 12): Woche 145, n = 9 (75 %)
  - 190-901 NH2 (N = 29): Woche 85, n = 24 (83 %)

Für die indirekten Vergleich aller Studien konnte im Vergleich zu den Interventionsstudien zu früheren Visiten nur eine geringe Anzahl an verfügbaren Daten bei den externen Kontrollen beobachtet werden.

## 8.2 Mortalität

In Tabelle 43 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für den indirekten Vergleich ohne Brückenkompator der Studien 190-201/202 und 190-901 NH3 (1:1-Matching, 2 Kriterien) dargestellt. Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zwischen Studie 190-203 und der externen Kontrolle 190-901 NH2 wurde keine Auswertung für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ durchgeführt.

Beobachtungszeiten für die Patientenpopulation nach dem Matching konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Der Endpunkt wurde für die indirekten Vergleiche anhand eines 1:1-Matchings mit 2 Kriterien oder 3 Kriterien von Baseline bis zum Ereignis erhoben; für den indirekten Vergleich ohne Matching anhand der auswertbaren Population wird der Endpunkt zwischen Geburt und Ereignis erhoben.

In der gematchten Patientenpopulation der Interventionsstudie 190-201/202 (N = 21) traten keine Todesfälle auf, während in der externen Kontrolle 190-901 NH3 (N = 21) 6 Personen (29 %) verstarben. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention gezeigt werden.

Für den indirekten Vergleich nach 1:1-Matching mit 3 Kriterien konnte ein vergleichbares Ergebnis gezeigt werden. In der Interventionsstudie 190-201/202 (N = 17) verstarb keine Person, während 4 Todesfälle in der externen Kontrolle beobachtet werden konnten ( $p = 0,0008$ ). Die mediane Zeit bis zum Versterben betrug im Kontrollarm 313 Wochen (95%-KI: [214; 313]). In der auswertbaren Analysepopulation für den naiven indirekten Vergleich (ohne Matching) verstarben 22 Personen (52 %) in der Patientenpopulation der Studie 190-901 NH3 (N = 42), während keine Person in Studie 190-201/202 (N = 23) verstarb. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit den Ergebnissen für beide gematchten Populationen ( $p < 0,0001$ ).

**Tabelle 43: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-90 NH3 nach 1:1-Matching (2 Kriterien)**

Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“	1:1-Matching, 2 Kriterien <sup>1)</sup>	
	190-201/202 <sup>2)</sup> N = 21 <sup>3)</sup>	190-901 NH3 <sup>4)</sup> N = 21 <sup>3)</sup>
Versterben <sup>5)</sup> , n (%)	0 (0)	6 (29)
Zensierungen <sup>6)</sup> , n (%)	100 (100)	15 (69)
Mediane Beobachtungsdauer <sup>7)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI], in Wochen	n. e.	313 [291; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>8)</sup> p-Wert <sup>9)</sup>	_ <sup>10)</sup> 0,0003	

<sup>1)</sup> In Modul 4 post hoc dargestellte Ergebnisse zum 1:1-Matching mit 2 Kriterien (gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline).

<sup>2)</sup> Finaler Datenschnitt vom 10.12.2020.

<sup>3)</sup> Für die gematchte Patientenpopulation der Studie 190-901 NH3 wurde die längste Nachbeobachtungszeit gewählt, die kleiner oder gleich der Nachbeobachtungsdauer der gematchten Patientenpopulation der Studie 190-201/202 ist.

<sup>4)</sup> Datenschnitt vom Februar 2021.

<sup>5)</sup> Gemäß Modul 4 wurde das Gesamtüberleben von Baseline bis zum Tod erhoben.

<sup>6)</sup> Personen, für die kein Todesdatum zur Verfügung stand, wurden zum Zeitpunkt der letzten Messung der ML/HML-Skala zensiert.

<sup>7)</sup> Es wurden keine Beobachtungszeiten für die gematchte Population nach 1:1-Matching (2 Kriterien) der Studien 190-201/202 (N = 21) und 190-901 NH3 (N = 21) vorgelegt. Die mediane Beobachtungszeit der ITT-Population der Studie 190-201/202 (N = 23) beträgt 286 Wochen (min; max: 0,1; 300,1).

<sup>8)</sup> Berechnung des Hazard Ratios anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach ML/HML-Wert, Alter jeweils zu Baseline, Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht.

<sup>9)</sup> Es finden sich keine detaillierten Angaben zur Berechnung des p-Werts in den Studienunterlagen. Da in einer der Studiengruppen 0 Ereignisse auftraten, erscheint eine Berechnung mittels Log-Rank-Test als wahrscheinlich.

<sup>10)</sup> In Studie 190-201/202 ist während der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten. Daher lässt sich kein adäquates Hazard Ratio ermitteln.

Abkürzungen: HML: Hamburg Motor/Language; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; n. e.: nicht erreicht.

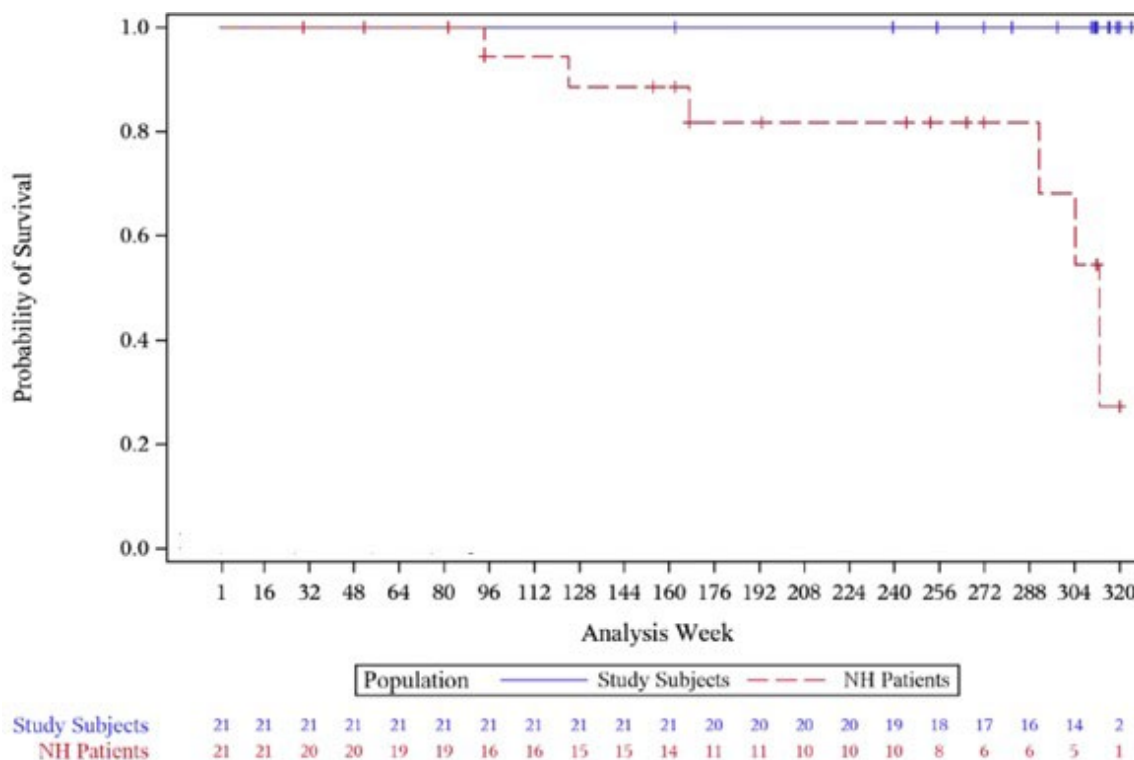


Abbildung 3: Überlebenszeit-Analyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“: Interventionsstudie (190-201/202, N = 21) vs. externe Kontrolle (190-901 NH3, N = 21) nach 1:1-Matching (2 Kriterien) [7]

## 8.3 Morbidität

### 8.3.1 ML/HML-Skala

#### Zeit bis zur Krankheitsprogression

Für die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator der Studie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 sowie der Studie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2 wurde die Zeit bis zur Krankheitsprogression, definiert als die Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von  $\geq 2$  Punkten auf der 6-Punkte-ML/HML-Skala oder eine Reduktion des ML/HML-Scores auf einen Wert von 0, ausgewertet. Ein Event wird definiert durch einen irreversiblen Verlust von  $\geq 2$  Punkten, der sich im Verlauf der Studie nicht wieder verbessert, oder einen irreversiblen Abfall der ML/HML-Skala auf 0 Punkte.

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression war die primäre Auswertung des primären Endpunkts „Krankheitsprogression“ für den indirekten Vergleich zwischen der Studie 190-202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 und eine supportive Analyse des primären Endpunkts „Krankheitsprogression“ für den indirekten Vergleich zwischen der Studie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2.

### Studie 190-201/202 vs. 190-901 NH3

Die Ergebnisse für die Zeit bis zur Krankheitsprogression für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 (N = 21) und der externen Kontrolle 190-901 NH3 (N = 21) nach 1:1-Matching (2 Kriterien) sind in Tabelle 44 dargestellt. Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention beobachtet werden.

Angaben zu den medianen Beobachtungszeiten konnten nicht identifiziert werden.

*Tabelle 44: Ergebnisse zu „Zeit bis zur Krankheitsprogression“ gemessen mittels ML/HML-Skala (0–6 Punkte) für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 nach 1:1-Matching (2 Kriterien)*

Zeit bis zur Krankheitsprogression	1:1-Matching, 2 Kriterien <sup>1)</sup>	
	190-201/202 N = 21 <sup>2)3)4)</sup>	190-901 NH3 N = 21 <sup>3)4)</sup>
<b>Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von <math>\geq 2</math> Punkten auf der ML/HML-Skala oder eine Reduktion des ML-Scores auf einen Wert von 0</b>		
Ereignis <sup>5)</sup> , n (%)	12 (57)	21 (100).
Zensierungen <sup>5)</sup> , n (%)	9 (43)	0 (0)
Mediane Beobachtungsdauer <sup>6)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI], in Wochen	272 [182; n. e.]	39 [26; 56]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>7)</sup> p-Wert <sup>8)</sup>	0,10 [0,03; 0,28] $\leq 0,0001$	
<b>Zeit bis zu einem irreversiblen Score von 0 Punkten auf der ML/HML-Skala<sup>9)</sup> (supportiv)</b>		
Ereignis <sup>5)</sup> , n (%)	3 (14)	16 (76)
Zensierungen <sup>5)</sup> , n (%)	18 (86)	5 (24)
Mediane Beobachtungsdauer <sup>6)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI], in Wochen	n. e.	69 [51; 129]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>7)</sup> p-Wert <sup>8)</sup>	0,01; [0,00; 0,11] 0,0002	

<sup>1)</sup> In Modul 4 post hoc dargestellte Ergebnisse zum 1:1-Matching mit 2 Kriterien: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied  $\leq 12$  Monate jeweils zu Baseline.

<sup>2)</sup> Finaler Datenschnitt vom 10.12.2020.

<sup>3)</sup> Baseline war definiert für die Studie 190-201/202 als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa 300 mg und für die externe Kontrolle 190-901 NH3 das Alter (in Monaten zum Zeitpunkt der Untersuchung), zu dem das Matching stattfand.

<sup>4)</sup> Datenschnitt vom Februar 2021.

<sup>5)</sup> Die Benennung der Ereignisse und Zensierungen wurden für die Nutzenbewertung entsprechend der graphischen Darstellung mit der Kaplan-Meier-Kurve angepasst. Als Ereignis wird das Erreichen einer Krankheitsprogression definiert. Zensierungen wurden gemäß Dossier ursprünglich bei der letzten Erhebung des CLN2-Scores durchgeführt. Als Ereignis war ursprünglich Ansprechen (keine Krankheitsprogression) definiert.

<sup>6)</sup> Es wurden keine Beobachtungszeiten für die gematchte Population der Studien 190-201/202 (N = 21) und 190-901 NH3 (N = 21) vorgelegt. Die mediane Beobachtungszeit der ITT-Population der Studie 190-201/202 (N = 23) beträgt 286 Wochen ab 300mg-Baseline (min; max: 0,1; 300,1).

<sup>7)</sup> Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden post hoc anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, adjustiert nach ML-Wert, Alter jeweils zu Baseline, Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht.

<sup>8)</sup> Es wird nicht beschrieben, wie der p-Wert für die Analyse berechnet wurde. Statistische Analysen erfolgten gemäß Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Proportional-Hazard-Modell.

<sup>9)</sup> Supportive Analyse: Ein Ereignis wird definiert durch einen irreversiblen Abfall auf 0 Punkte auf der ML/HML-Skala. Ein irreversibler Wert von 0 ist eine Verschlechterung auf 0 Punkte, die bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht auf einen Wert  $> 0$  anstieg.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; HML: Hamburg Motor/Language; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; n. e.: nicht erreicht.

Für die a priori geplante Auswertung gemäß SAP des indirekten Vergleichs mit 1:1-Matching mit 3 Kriterien konnte ein vergleichbares Ergebnis für den ML/HML-Gesamtscore gezeigt werden (HR: 0,06 (95%-KI: [0,02; 0,25];  $p \leq 0,0001$ )). Vergleichbare Ergebnisse konnten auch für den naiven indirekten Vergleich ohne Matching der Studien 190-201/202 (N = 23) und 190-901 NH3 (N = 42) beobachtet werden (HR: 0,14 (95%-KI: [0,06; 0,33];  $p \leq 0,0001$ )).

Bei der supportiven Analysen zur Zeit bis zu einem irreversiblen Score von 0 waren die Ergebnisse für das 1:1-Matching mit 3 Kriterien ebenfalls vergleichbar mit dem 1:1-Matching mit 2 Kriterien (HR: 0,00 (95%-KI: [0,00; 0,17],  $p = 0,0088$ )) sowie für den naiven indirekten Vergleich ohne Matching der Studien 190-201/202 (N = 23) und 190-901 NH3 (N = 42) (HR: 0,14 (95%-KI: [0,06; 0,33];  $p \leq 0,0001$ )).

In Abbildung 4 ist die Zeit bis zur Krankheitsprogression (irreversible Abnahme um  $\geq 2$  Punkte oder Wert von 0) auf der ML/HML-Skala für den indirekten Vergleich der Studien 190-201/202 und 190-901 NH3 nach 1:1-Matching anhand 2 Kriterien dargestellt.

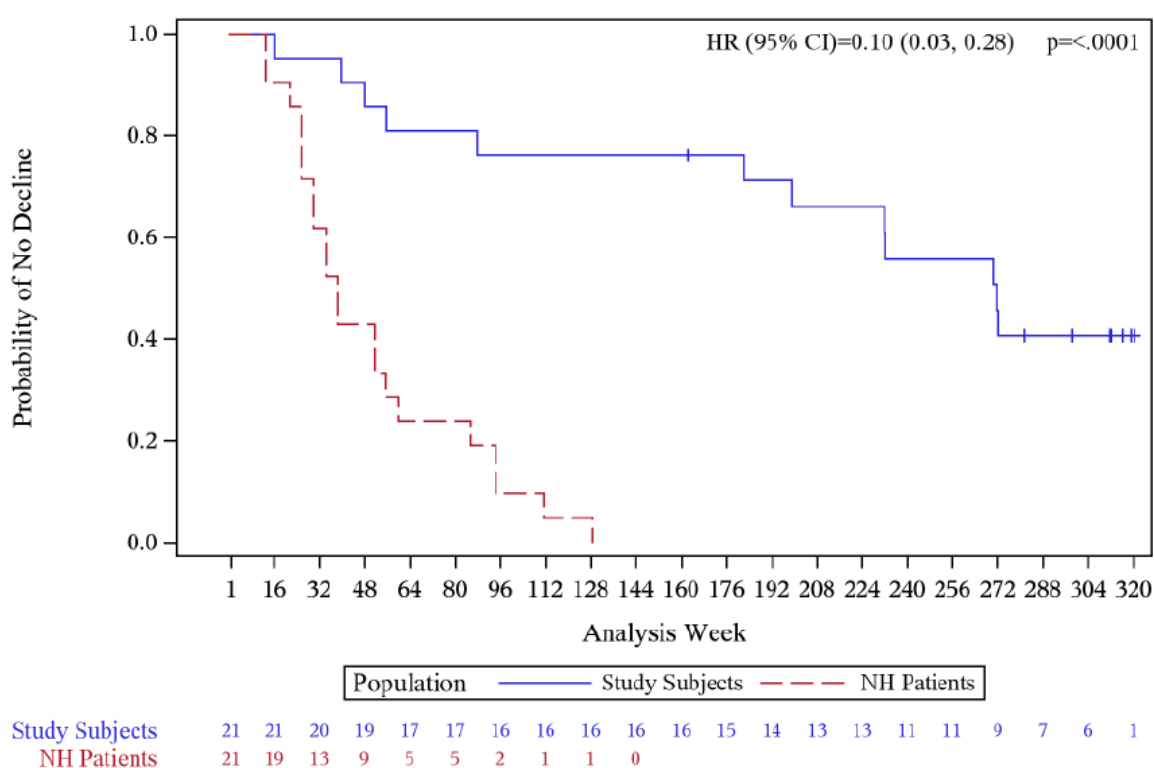


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse der Krankheitsprogression gemessen mittels ML/HML-Skala (irreversible Abnahme um  $\geq 2$  Punkte oder Wert von 0): Interventionsstudie (190-201/202, N = 21) vs. externe Kontrolle (190-901 NH3, N = 21) nach 1:1-Matching (2 Kriterien) [7]

In Abbildung 5 wird die supportive Analyse gemäß Modul 4 als Zeit bis zum ersten irreversiblen Score von 0 Punkten auf der ML/HML-Skala dargestellt. In den Zusatzanalysen aus Modul 5 wird die Auswertung als „Zeit bis zum ersten Wert von 0“ bezeichnet. Die Definition der Analyse entspricht jedoch der „Zeit bis zu einem irreversiblen Score von 0 Punkten auf der ML/HML-Skala“.

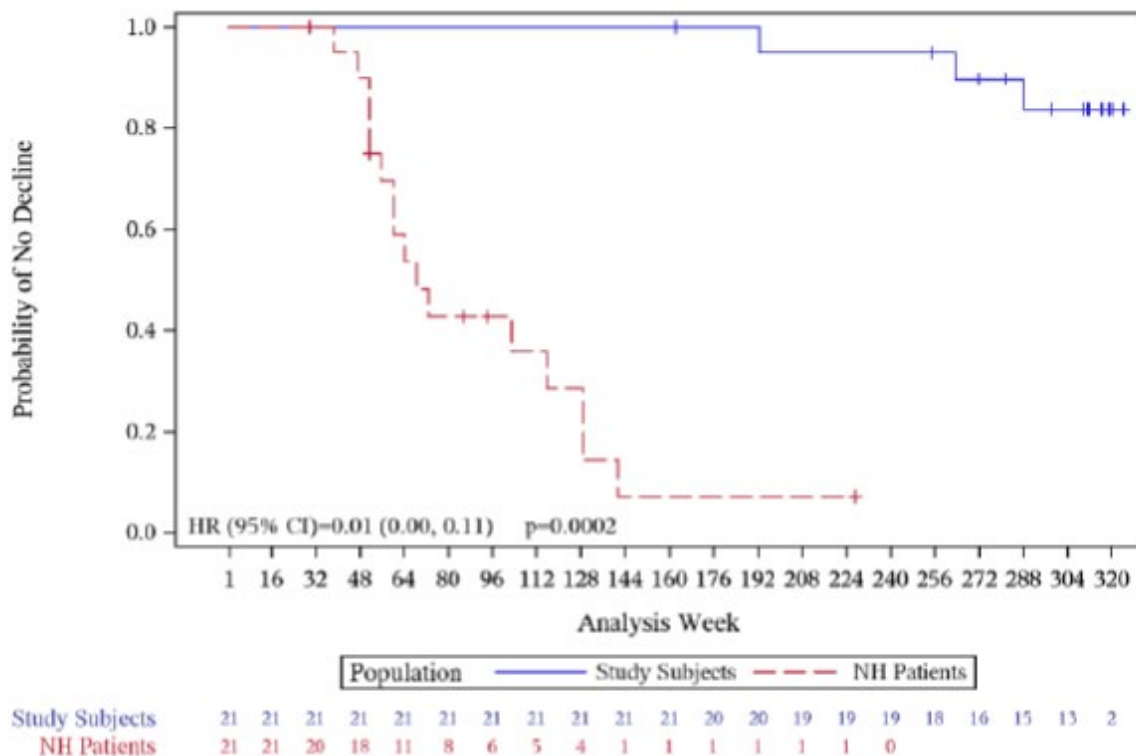


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse der Krankheitsprogression gemessen mittels ML/HML-Skala (erster irreversibler Wert von 0): Interventionsstudie (190-201/202, N = 21) vs. externe Kontrolle (190-901 NH3, N = 21) nach 1:1-Matching (2 Kriterien) [7]

### Studie 190-203 vs. 190-901 NH2

Als supportive Analyse zum primären Endpunkt wurde die Zeit bis zum ersten irreversiblen Verlust von  $\geq 2$  Punkten auf der ML/HML-Skala (0–6 Punkte) oder eine Reduktion des ML/HML-Scores auf einen Wert von 0 Punkten definiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 und Tabelle 45 dargestellt. Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Angaben zu den medianen Beobachtungszeiten konnten nicht identifiziert werden. Ebenfalls konnten keine Angaben zur Anzahl an Verstorbenen für die Population der Studie 190-901 NH2 (N = 53) identifiziert werden.

*Tabelle 45: Ergebnisse zur Krankheitsprogression gemessen mittels ML/HML-Skala (0–6 Punkte) für den indirekten Vergleich der Studie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2; Interimsanalyse*

Zeit bis zur Krankheitsprogression	1:3-Matching, 3 Kriterien <sup>1)</sup>	
	190-203 N = 12 <sup>2)3)4)</sup>	190-901 NH2 N = 29 <sup>3)4)5)</sup>
<b>Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von <math>\geq 2</math> Punkten auf der ML/HML-Skala oder eine Reduktion des ML-Scores auf einen Wert von 0<sup>6)7)</sup></b>		
Ereignis <sup>8)</sup> , n (%)	2 (16,7)	19,7 (67,9)
Zensierungen <sup>9)</sup> , n (%)	10 (83,3)	9,3 (31,9)
Mediane Beobachtungsdauer <sup>10)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI], in Tagen	n. e. [1.008, n. e.]	721 [601; 811]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>11)</sup> p-Wert <sup>12)</sup>		0,11; [0,03; 0,35] k. A.

<sup>1)</sup> Es werden die Ergebnisse des 1:3-Matchings mit 3 Kriterien (gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied  $\leq 3$  Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C→T, c.509.1G→C) dargestellt. Eine Auswertung anhand eines 1:1-Matchings wurde nicht durchgeführt.

<sup>2)</sup> Interimsdatenschnitt vom 26.04.2020.

<sup>3)</sup> Gemäß pU kann es durch die unterschiedliche Gewichtung der Kontrollpersonen dazu kommen, dass die Anzahl an Ereignissen keine ganzen Zahlen darstellen. In der Analyse enthalten sind alle Personen der Studie 190-203, denen mindestens ein Matching-Partner zugeteilt wurde.

<sup>4)</sup> Baseline war definiert für die Studie 190-203 als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa und für die externe Kontrolle 190-901 NH2 das Alter (in Monaten zum Zeitpunkt der Untersuchung), zu dem das Matching stattfand.

<sup>5)</sup> Datenschnitt vom August 2016.

<sup>6)</sup> Ein irreversibler Verlust von 2 Punkten ist jeder Rückgang um 2 Punkte oder mehr, der sich bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht in einen 1-Punkte-Rückgang verbessert hat. Ein irreversibler Wert von 0 ist eine Verschlechterung auf 0 Punkte, die bei der letzten aufgezeichneten Beobachtung nicht auf einen Wert  $> 0$  angestiegen war.

<sup>7)</sup> Supportive Analyse zum primären Endpunkt.

<sup>8)</sup> Eintreten einer Krankheitsprogression.

<sup>9)</sup> Es wurde zur letzten Erhebung des CLN2-Scores zensiert. Weitere Zensierungsgründe wurden nicht identifiziert.

<sup>10)</sup> Es konnten keine Angaben zu den medianen Beobachtungszeiten der gematchten Patientenpopulation der Studien 190-203 (N = 12) und 190-901 NH2 (N = 29) identifiziert werden. Die mediane Beobachtungsdauer für die Studie 190-203 (ITT-Population: N = 14) betrug 141,9 Wochen (min; max: 64,4;142,6).

<sup>11)</sup> Die statistische Analyse wurde a priori geplant und mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Adjustierungen auf bestimmte Variablen durchgeführt, da in den Kriterien zum Matching für den indirekten Vergleich die wichtigsten Variablen enthalten seien.

<sup>12)</sup> Es war keine Berechnung des p-Werts für die Interimsanalyse vorgesehen.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; HML: Hamburg Motor/Language; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

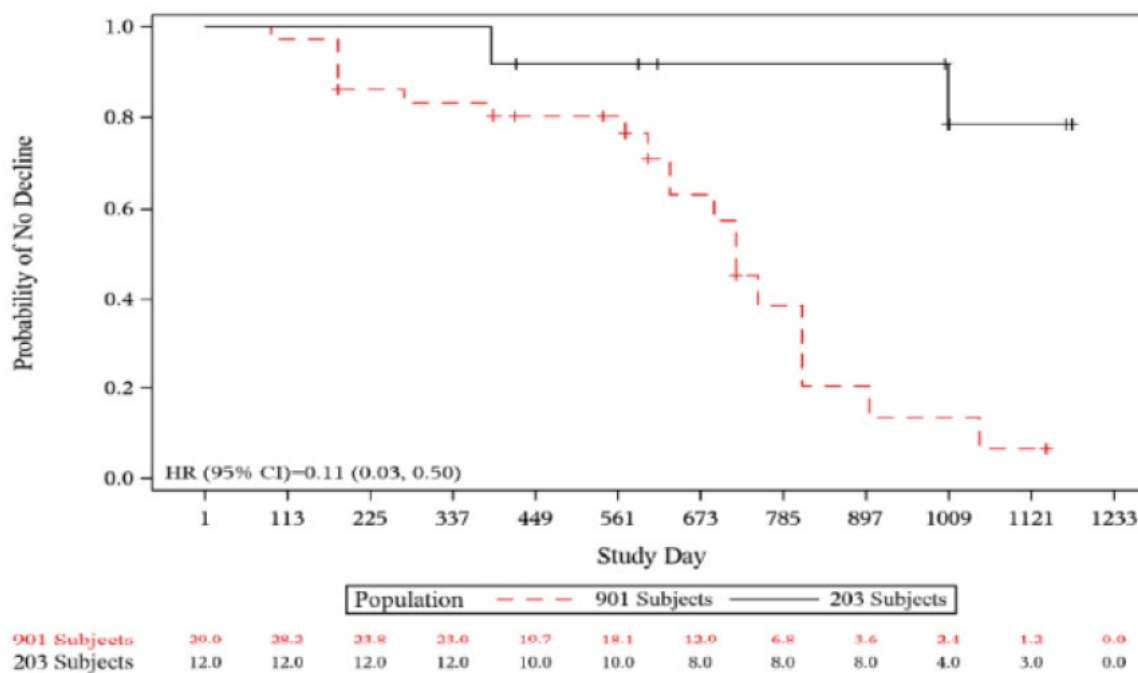


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse der Krankheitsprogression gemessen mittels ML/HML-Skala (0–6 Punkte), definiert als irreversible Abnahme um  $\geq 2$  Punkte oder Wert von 0: Interventionsstudie (190–203, N = 12) vs. externe Kontrolle (190–901 NH2, N = 29) nach 1:3-Matching (3 Kriterien) [7]



## Progressionsrate

In den Studien 190-201/202 und 190-203 stellt die Progressionsrate gemessen anhand des ML/HML-Scores einen primären Endpunkt dar. Die Progressionsrate der Erkrankung wird gemessen anhand des Punkteverlusts der CLN2-Bewertungsskala skaliert auf 48 Wochen und wird als positive Zahl dargestellt, wobei höhere Werte einer schnelleren Krankheitsprogression entsprechen.

Für die Berechnung der Progressionsrate gingen ML/HML-Werte von > 0 als letzte Messwerte in die Auswertung mit ein. Eine Begründung dafür, dass nur Messwerte > 0, aber nicht Messwerte von 0 in die Auswertung eingehen, konnte nicht identifiziert werden.

### Studie 190-201/202 vs. Studie 190-901 NH3

Die Analyse der Progressionsrate war a priori für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator für das 1:1-Matching (3 Kriterien) als supportive Analyse zum primären Endpunkt „Krankheitsprogression“ vorgesehen.

*Tabelle 46: Ergebnisse zur Progressionsrate gemessen mittels ML/HML-Skala (0–6 Punkte) für den indirekten Vergleich der Interventionsstudie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3*

Progressionsrate gemessen mittels ML/HML-Skala	1:1-Matching, 2 Kriterien <sup>1)</sup>	
	190-201/202 N = 21 <sup>2)3)</sup>	190-901 NH3 N = 21 <sup>3)4)</sup>
<b>Progressionsrate (Punkte / 48 Wochen)<sup>5)</sup></b>		
n	21	21
Mittelwert (SD)	0,4 (0,5)	2,2 (1,1)
Median (min; max)	0,3 (0,0; 2,18)	2,5 (0;0; 4,98)
Differenz (190-901 – 190-201/202) [95%-KI] p-Wert <sup>6)</sup>	1,79 [1,23; 2,35] < 0,0001	

<sup>1)</sup> In Modul 4 post hoc dargestellte Ergebnisse zum 1:1-Matching mit 2 Kriterien, analog zur ISE-Analyse der Studie 190-201/202; folgende Kriterien waren für das 2-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.

<sup>2)</sup> Finaler Datenschnitt vom 10.12.2020.

<sup>3)</sup> Baseline war definiert für die Studie 190-201/202 als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa 300 mg und für die externe Kontrolle 190-901 NH3 das Alter (in Monaten zum Zeitpunkt der Untersuchung), zu dem das Matching stattfand.

<sup>4)</sup> Datenschnitt vom Februar 2021.

<sup>5)</sup> Die Progressionsrate der Erkrankung wird gemessen anhand des Punkteverlusts der CLN2-Krankheitsskala skaliert auf 48 Wochen. Die Progressionsrate wird als positive Zahl dargestellt, wobei höhere Werte einer schnelleren Krankheitsprogression entsprechen.

<sup>6)</sup> Zweiseitiger t-Test.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; HML: Hamburg Motor/Language; ISE: Integrated Summary of Efficacy; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; SD: Standardabweichung.

Es konnten ähnliche Ergebnisse für die Analysen für den indirekten Vergleich mit 1:1-Matching (3 Kriterien) beobachtet werden. Die mittlere Progressionsrate in der gematchten Interventionsstudie (N = 17) betrug 0,4 (SD: 0,6) und in der externen Kontrolle (N = 17) 1,9 (SD: 1,3). Die Differenz war mit 1,51 (95%-KI: [0,78; 2,23]) statistisch signifikant (p = 0,0003). Vergleichbare Ergebnisse zum 2-Kriterien-Matching konnten für den naiven indirekten Vergleich ohne Matching beobachtet werden.

### Studie 190-203 vs. Studie 190-901 NH2

In Tabelle 47 sind die Ergebnisse zum primären Endpunkt „Progressionsrate“ skaliert auf 48 Wochen für den ML/HML-Gesamtscore für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator der Studie 190-203 (N = 12) mit der externen Kontrolle 190-901 NH2 (N = 29) nach 1:3-Matching (3 Kriterien) abgebildet. Eine Berechnung des p-Werts war für die Interimsanalyse nicht vorgesehen.

*Tabelle 47: Ergebnisse zur Progressionsrate der ML/HML-Skala (0–6 Punkte) skaliert auf 48 Wochen für den indirekten Vergleich der Interventionsstudie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2*

Progressionsrate <sup>1)</sup> der ML/HML-Skala	1:3-Matching, 3 Kriterien <sup>2)</sup>	
	190-203 N = 12 <sup>3)4)5)</sup>	190-901 NH2 N = 29 <sup>4)5)6)</sup>
n	12	29
Mittelwert (SD)	0,1 (0,3)	1,2 (1,0)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 0, 7)	1,2 (0,0; 3,7)
Differenz (190-901 – 190-203) [95%-KI]	1,10 [0,69; 1,52]	
p-Wert	k. A.	

<sup>1)</sup> Die Progressionsrate der Erkrankung wird gemessen anhand des Punkteverlusts der CLN2-Bewertungsskala skaliert auf 48 Wochen. Die Progressionsrate wird als positive Zahl dargestellt, wobei höhere Werte einer schnelleren Krankheitsprogression entsprechen.

<sup>2)</sup> Es werden die Ergebnisse des 1:3-Matchings mit 3 Kriterien (gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 3 Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C→T, c.509.1G→C)) dargestellt.

<sup>3)</sup> Interimsdatenschnitt vom 26.04.2020.

<sup>4)</sup> Baseline war definiert für die Studie 190-203 als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa und für die externe Kontrolle 190-901 NH2 das Alter (in Monaten zum Zeitpunkt der Untersuchung), zu dem das Matching stattfand.

<sup>5)</sup> Gemäß pU kann es durch die unterschiedliche Gewichtung der Kontrollpersonen dazu kommen, dass die Anzahl an Ereignissen keine ganzen Zahlen darstellen. In der Analyse enthalten sind alle Personen der Studie 190-203, denen mindestens ein Matching-Partner zugeteilt wurde.

<sup>6)</sup> Datenschnitt vom August 2016.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; HML: Hamburg Motor/Language; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung.

## Veränderung zu Baseline

### Studie 190-201/202 vs. Studie 190-901 NH3

In Abbildung 7 ist die Änderung zu Baseline des ML/HML-Gesamtscores sowie der Einzeldomänen „Motorische Fähigkeiten“ und „Sprachvermögen“ für die gematchte Population der Studien 190-201/202 (N = 21) und 190-901 NH3 (N = 21) nach 1:1-Matching (2 Kriterien) dargestellt.

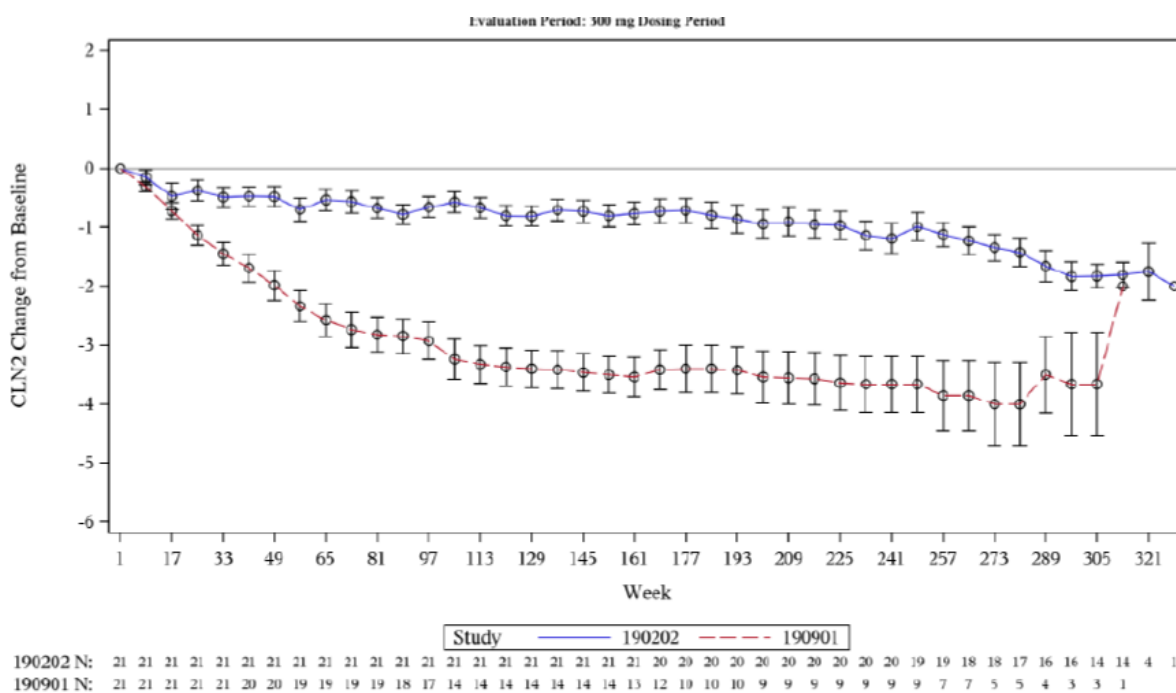


Abbildung 7: Veränderung zu Baseline des ML/HML-Summenscores (0–6 Punkte): Studie 190-201/202 vs. externe Kontrolle 190-901 NH3 (jeweils N = 21) mit 1:1-Matching (2 Kriterien) [7]

### Studie 190-203 vs. Studie 190-901 NH2

In Abbildung 8 ist die Änderung zu Baseline des ML/HML-Gesamtscores sowie der Einzeldomänen „Motorische Fähigkeiten“ und „Sprachvermögen“ für die gematchte Population der Studien 190-203 (N = 12) und 190-901 NH2 (N = 29) nach 1:3-Matching (3 Kriterien) dargestellt.

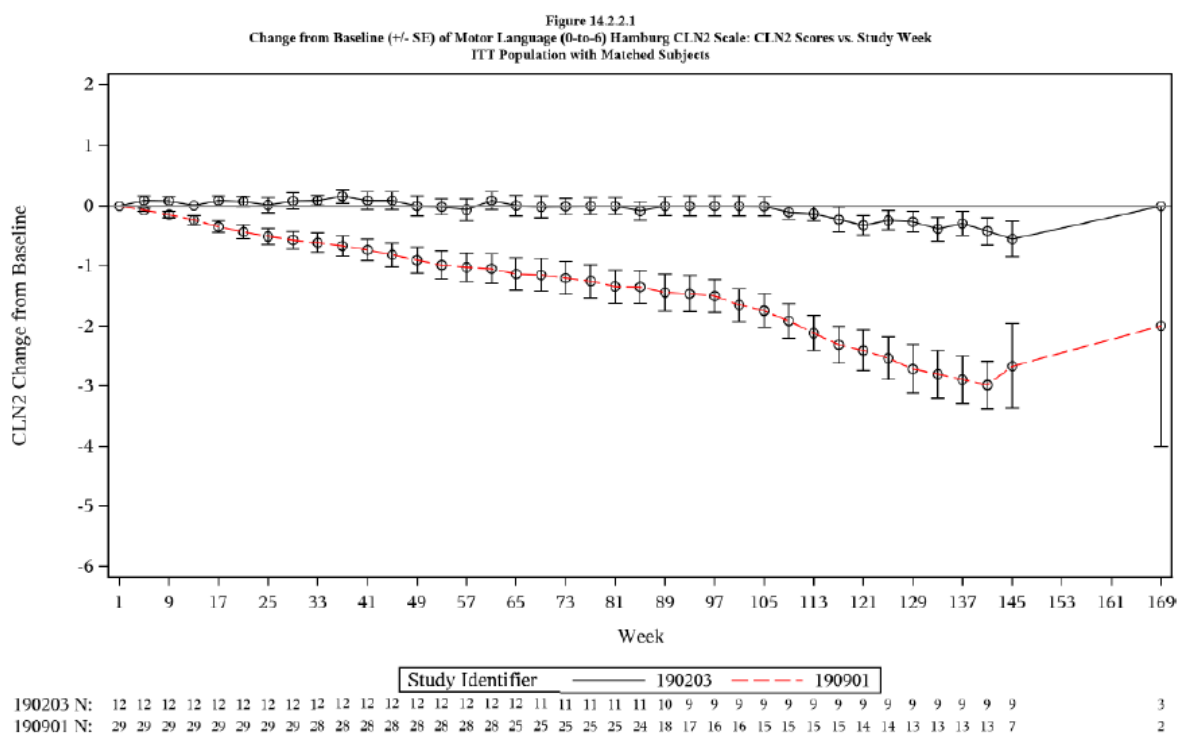


Abbildung 8: Veränderung zu Baseline des ML/HML-Summscores (0–6 Punkte): Studie 190-203 (N = 12) vs. externe Kontrolle (190-901 NH2; N = 29) mit 1:3-Matching (2 Kriterien) [7]

## 8.4 Zusammenfassung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs

Es werden im Anhang dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse für folgende indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator für die Interventionsstudien dargestellt:

- Studie 190-201/202 (Finaler Datenschnitt: 10.1.2020)
- Studie 190-203 (Interimsdatenschnitt: 26.04.2020)

Für die verschiedenen Interventionsstudien wird als externe Kontrolle eine Kohorte zur Untersuchung des natürlichen Krankheitsverlaufs (Studie 190-901) aus dem DEM-CHILD-Register verwendet:

- Für Studie 190-201/202: 190-901 NH-Update 3 (Datenschnitt: Februar 2021): N = 69
- Für Studie 190-203: 190-901 NH-Update 2 (Datenschnitt: August 2016): N = 69

Die Studien 190-901 NH2 (N = 69) und 190-901 NH3 (N = 69) umfassen, gemäß Modul 4, die gleiche Patientenpopulation vor Anwendung der Filterkriterien, jedoch soll die Beobachtungszeit in Studie 190-901 NH3 entsprechend dem späteren Datenschnitt länger sein als bei der Patientenpopulation der Studie 190-901 NH2. Es konnten jedoch keine Angaben zu den (medianen) Beobachtungszeiten identifiziert werden.

Nach Anwendung der Filterkriterien in Orientierung an den Ein-/Ausschlusskriterien der Interventionsstudien (Tabelle 10) wurden folgende auswertbare Populationen gebildet, anhand derer das Matching erfolgte:

- Studie 190-901 NH3 für indirekten Vergleich mit Studie 190-201/202: N = 42
- Studie 190-901 NH2 für indirekten Vergleich mit Studie 190-203: N = 53

Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche werden lediglich in diesem Anhang der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt, insbesondere da die Identifizierung, Auswahl und Berücksichtigung der Confounder nicht adäquat erfolgte, um für mögliche Strukturunterschiede zwischen den Gruppen bei der Schätzung des Therapieeffekts zu adjustieren. Auch kann aufgrund fehlender Daten keine Beurteilung der externen Patientenpopulation bezüglich Repräsentativität, Selektion der möglichen Kontrollen sowie Vergleichbarkeit mit den Interventionsstudien vorgenommen werden. Die Methodik und die Limitationen der Methodik, die maßgeblich zur Nichtberücksichtigung des indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator führen, sind in Kapitel 2.6.3 aufgeführt. Zusätzlich ergeben sich endpunktbezogene Unsicherheiten, die im weiteren Verlauf der Zusammenfassung adressiert werden.

Für Studie 190-201/202 und die externe Kontrolle 190-901 NH3 wurde ein 1:1-Matching mittels 2 Kriterien (post hoc für Modul 4) und 3 Kriterien (a priori definiert) durchgeführt. Aufgrund von Hinweisen, dass ein Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp noch nicht hinreichend untersucht wurde, werden primär die Ergebnisse für Studie 190-201/202 anhand des 2-Kriterien-Matchings (gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied  $\leq 12$  Monate jeweils zu Baseline) dargestellt. Als zusätzliche Analysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden die Ergebnisse des 3-Kriterien-Matchings (gleicher ML/HML-Score zu Baseline, gleiches Alter  $\pm 3$  Monate zu Baseline, Genotyp (Anzahl häufiger Allele)) sowie des „naiven“ indirekten Vergleichs ohne Matching berichtet.

Für Studie 190-203 liegen nur Ergebnisse für das 1:3-Matching anhand 3 Kriterien, nicht jedoch anhand 2 Kriterien, sowie für den „naiven“ indirekten Vergleich ohne Matching vor. Trotz der oben genannten Unsicherheiten, werden die Ergebnisse des 1:3-Matchings mit 3 Kriterien im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

#### Studien- und Patientencharakteristika

Es liegen insgesamt nur eingeschränkt Informationen für die Patientenpopulation 190-901 NH-Update 2/3 (N = 69) und der Patientenpopulationen nach Anwendung der Filterkriterien (190-901 NH2: N = 53; 190-901 NH 3: N = 42) vor.

Für die Beschreibung der Patientencharakteristika wird auf einen Datenschnitt der Studie 190-901 aus dem Jahr 2017 verwiesen. Hier sind jedoch ausschließlich Angaben zur Patientenpopulation der Studie 190-901 (N = 49) nach Anwendung folgender Filterkriterien abgebildet: Ausschluss eines Zwillings sowie zwei HML-Scores im Alter von  $\geq 36$  Monaten, davon mindestens zwei HML-Scores  $\geq 3$  sowie zwischen 1 und 5 und mindestens ein HML-Score in einem im Abstand von mindestens 6 Monaten vom ersten HML-Score. Es werden jedoch keine Angaben zu der auswertbaren Patientenpopulation nach Anwendung der in Tabelle 10 beschriebenen Filterkriterien für die Patientenpopulationen der Studien 190-901-NH2 (N = 53) und 190-901 NH3 (N = 42) vorgenommen.

Gemäß Modul 4 wurden 58 Personen (84 %) aus Deutschland und 11 (16 %) aus Italien in die Patientenpopulation der Studien 190-901 NH-Update 2/3 (N = 69) eingeschlossen.

Anhand der wenigen verfügbaren Daten zu den auswertbaren Patientenpopulationen nach Anwendung der Filterkriterien, konnten für die Patientenpopulationen der Studien 190-901

NH3 (N = 42) und 190-201/202 (N = 23) Imbalancen beim Geschlecht und geringe Unterschiede beim Genotyp beobachtet werden. Für die Patientenpopulation der Studie 190-901 NH2 (N = 53) konnten keine Angaben zu den Patientencharakteristika identifiziert werden.

Nach dem Matching konnten für beide indirekten Vergleiche Imbalancen beim Geschlecht beobachtet werden. Für die gematchte Patientenpopulation anhand 1:1-Matching mit 2 Kriterien der Studien 190-201/202 (N = 21) und 190-901 NH3 (N = 21) konnten zusätzlich geringe Imbalancen beim Genotyp beobachtet werden. Für die Studien 190-203 (N = 12) und 190-901 NH2 (N = 12) zeigten sich Imbalancen beim Geschlecht und dem medianen Alter zu Krankheitsbeginn.

Für die auswertbare Patientenpopulation nach Anwendung der Filterkriterien der Studie 190-901 NH1 (Datenschnitt: Februar 2015; N = 41), die im vorherigen Verfahren als externe Kontrolle für den indirekten Vergleich mit der Studie 190-201/202 ISE (Datenschnitt: 30.11.2015) eingesetzt wurde, werden für die Patientinnen und Patienten Geburtsjahre zwischen 1960 und 2009 angegeben. Es bleibt unklar, wie viele Personen der Population der externen Kontrolle 190-901 NH1 auch in den Patientenpopulationen der Studien 190-901 NH2 (N = 53) und 190-901 NH3 (N = 42) mitumfasst sind. Es liegen keine Angaben zu den Geburtsjahren oder zum Erfassungszeitraum für die externen Kontrollen vor.

Es ist unklar, wie viele Personen der Population der Studie 190-901 NH-Update 1 (N = 74) auch in den Patientenpopulationen der Studien 190-901 NH2 (N = 69) und NH3 (N = 69) mitumfasst sind. Eine abschließende Beurteilung, inwiefern bspw. die Diagnosestellung oder eingesetzten supportiven Therapien mit denen der Interventionsstudien 190-201/202 bzw. 190-203 vergleichbar sind, kann derzeit nicht vorgenommen werden.

Für die Ergebnissicherheit eines indirekten Vergleichs ist die Vollständigkeit der Informationen und die hinreichende Übereinstimmung der Charakteristika der betrachteten Studienpopulationen mit der Zielpopulation ganz wesentlich, vor allem hinsichtlich Risiko- bzw. prognostischen Faktoren, Vor- und Begleittherapien und Therapiedauer. Da für die externe Kontrolle keine Informationen zu früheren Therapien, supportiven Therapien oder Vorerkrankungen vorliegen, ist eine Beurteilung der Vergleichbarkeit der beiden Gruppen hierzu nicht möglich.

Weitere wichtige Aspekte und Limitationen der vorhandenen Angaben betreffen die Vollständigkeit, Repräsentativität und Selektion der möglichen Kontrollen für den historischen Vergleich. DEM CHILD ist ein internationales Register, trotzdem wurden nur Personen aus den 2 Studienzentren Hamburg und Verona ausgewählt. Es ist unklar, ob die Grundgesamtheit des gesamten DEM-CHILD-Registers repräsentativ für CLN2 ist oder ob eher schwerere CLN2-Verläufe eingeschlossen werden und somit die historischen Kontrollen stärker betroffen sind. Aufgrund der zu erfüllenden Bedingungen der Filterkriterien (u. a. mindestens 2 HML-Werte zwischen 1 und 5 im Abstand von mindesten 6 Monaten) zur Bildung der auswertbaren Patientenpopulationen der Studien 190-901 NH2 bzw. NH3 und der unzureichender Angaben zu den Patientencharakteristika der Populationen der Studien 190-901 NH-Update 2/3 (N = 63) und 190-901-NH2 (N = 53) bzw. NH3 (N = 42), können mögliche Selektionseffekte nicht ausgeschlossen werden. Nach Anwendung der Filterkriterien gingen 61 bzw. 77 % der externen Kontrolle 190-901 NH-Update 2/3 (N = 69) in die die auswertbaren Patientenpopulationen der Studien 190-901 NH2 bzw. NH3 ein.

Für die indirekten Vergleiche ohne Brückenkompator wurden Auswertungen zu den Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „CLN2-Bewertungsskala“ vorgelegt. Es wurde kein Vergleich für andere Endpunktkategorien, z. B. zur „Sicherheit“, vorgelegt, sodass eine vollständige Abwägung des Zusatznutzes unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen

Cerliponase alfa und der Behandlung in den externen Kontrollpopulationen auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich ist.

### Gesamtüberleben

Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator mittels 1:1-Matching (2 Kriterien) zwischen Studie 190-201/202 und der externen Kontrolle 190-901 NH3 war die Analyse zum Gesamtüberleben für den Zeitraum zwischen Baseline bis zum Zeitpunkt des Todes vorgesehen. Eine Auswertung für die Studie 190-203 war für den Interimsstudienbericht nicht geplant.

Es traten in Studie 190-201/203 (N = 23) bis zum Studienende (10.12.2020) keine Todesfälle auf. Für die gematchte Patientenpopulation der Studie 190-901 NH3 (N = 21) sind bis zum Datenschnitt im Februar 2021 6 Personen (29 %) verstorben. Das Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet, adjustiert nach ML/HML-Wert und Alter jeweils zu Baseline sowie Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht. Da jedoch in der Interventionsstudie keine Todesfälle auftraten, ist eine adäquate Berechnung des Hazards Ratios nicht möglich. Der Unterschied ist jedoch als statistisch signifikant zu bewerten, auch wenn in den Studienunterlagen keine Angaben zur Berechnung des p-Werts (mittels Log-Rank Test oder Cox-Proportional-Hazard-Model) identifiziert werden konnten. Im Dossier wird ein p-Wert von 0,0003 angegeben.

### Krankheitsprogression

Für Studie 190-201/202 war als primäre Auswertung des primären Endpunkts „Krankheitsprogression“ die Zeit bis zur irreversiblen Krankheitsprogression definiert. Diese wird in Studie 190-203 als supportive Analyse des primären Endpunkts beschrieben.

Für Studie 190-203 war als primäre Auswertung des primären Endpunkts die Rate der Krankheitsprogression definiert, diese ist wiederum die supportive Analyse des primären Endpunkts der Studie 190-201/202.

### Zeit bis zur Krankheitsprogression

Für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 und der externen Kontrolle 190-901 NH3 sowie der Studie 190-203 mit der externen Kontrolle 190-901 NH2 wurde „Zeit bis zur Krankheitsprogression“, definiert als die Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von  $\geq 2$  Punkten auf der ML/HML-Skala (0–6 Punkte) oder eine Reduktion des ML-Scores auf einen Wert von 0, ausgewertet.

#### *Studien 190-201/202 und 190-901 NH3 nach 1:1-Matching*

Für Studie 190-201/202 war die Zeit bis zur Krankheitsprogression als primäre Auswertung des primären Endpunkts (Krankheitsprogression gemessen mittels ML/HML-Skala) definiert. Zusätzlich wurde eine supportive Analyse der Zeit bis zu einem irreversiblen ML/HML-Score von 0 Punkten eingereicht.

In der externen Kontrolle wurde der Endpunkt für alle Personen der anhand 2 Kriterien gematchten Patientenpopulation der Studie 190-901 NH3 (N = 21) und für 57 % der gematchten Population der Interventionsstudie 190-201/202 (N = 21) erreicht. Das Hazard Ratio adjustiert nach ML-Wert und Alter jeweils zu Baseline sowie Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht betrug 0,10 (95%-KI: [0,03; 0,28]). Vergleichbare Ergebnisse wurden für das 1:1-Matching anhand 3 Kriterien und für den naiven Vergleich ohne Matching berichtet.

Bei der supportiven Analyse zu „Zeit bis zu einem irreversiblen Score von 0“ betrug das Hazard Ratio 0,01 (95%-KI: [0,00; 0,11]). Ergebnisse zum 1:1-Matching mit 3 Kriterien bzw. beim naiven Vergleich ohne Matching waren vergleichbar.

Für alle Analysen ist unklar, ob der p-Wert mittels Log-Rank-Test oder Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet wurde.

#### *Studien 190-203 (N = 12) und 190-901 NH2 (N = 29) nach 1:3-Matching mit 3 Kriterien*

Für Studie 190-203 ist die Zeit bis zur Krankheitsprogression als supportive Analyse des primären Endpunkts (Krankheitsprogression gemessen mittels ML/HML-Skala) definiert. Gemäß Modul 4 wurde das Cox-Proportional-Hazard-Modell ohne Adjustierung anhand weiterer Variablen durchgeführt, mit der Begründung, dass relevante Variablen bereits bei dem Matching berücksichtigt wurden. Eine Berechnung des p-Werts war für die Interimsanalyse nicht vorgesehen. Das berechnete Hazard Ratio (0,11 (95%-KI: [0,03; 0,35])) war vergleichbar mit dem indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 nach 1:1-Matching (2 Kriterien).

Bei der Erkrankung CLN2 handelt es sich um eine progredient verlaufende Erkrankung. Wie im EPAR beschrieben, schreitet die Krankheit nach Auftreten der ersten Symptome rapide fort und führt zu einem vollständigen psychomotorischen Funktionsverlust im Alter von etwa 6 Jahren [18,33]. Gemäß Modul 4 führt eine Abnahme um 2 Punkte im ML/HML-Score zu zunehmenden Schwierigkeiten an der Teilnahme des täglichen Lebens und üblichen Alltagsaktivitäten. Da der Krankheitsverlauf mit dem Auftreten erster Symptome weiter progredient ist [18], kann die Zeit bis zur ersten Verschlechterung neben der oben beschriebenen Analyse zum „irreversiblen Verlust“ an ML-Funktionen ebenfalls eine relevante Auswertung darstellen. Es ist allerdings unklar, ob eine krankheitsbedingte Reduktion von motorischen und sprachlichen Funktionen mittels ML/HML-Skala zeitweise durch Fortschritte dieser Funktionen, die sich aus dem Heranwachsen der Kinder ergeben, gemildert werden können, und dadurch nach erstmaliger Verschlechterung des Zustands möglicherweise eine kurzfristige Verbesserung der Funktionen auf dieser Skala beobachtet werden könnte. Es wurden hierzu keine Daten eingereicht.

Angaben zu den (medianen) Beobachtungszeiten konnten für alle indirekten Vergleiche nicht identifiziert werden. Nach dem Matching sollte für die externen Kontrollen die Beobachtungszeit nicht länger sein als die Beobachtungszeit der Interventionsstudien. Das Erreichen einer irreversiblen (dauerhaften) Reduktion von Funktionen wäre in der Vergleichsstudie mit einer längeren Beobachtungsdauer schwieriger zu erreichen (keine Angaben zur Dauer der Beobachtungszeiten im Dossier), falls nach der erstmaligen Reduktion eine anschließende Verbesserung folgen würde. Jedoch wird im vorliegenden Anwendungsgebiet dieses mit einer geringen Wahrscheinlichkeit eintreten. Eine Reduktion um 2 Punkte und anschließende Verbesserung um 1 Punkt im Studienverlauf, wird bei dem progredienten Krankheitsverlauf eher als gering angesehen.

Für die gematchte Patientenpopulation der Studie 190-901 NH3 (N = 21) ist bekannt, dass 6 Personen verstorben sind. Angaben zur Anzahl verstorbener Personen der Patientenpopulation der Studie 190-901 NH2 (N = 29) konnten nicht identifiziert werden. Es bleibt bei den Analysen unklar, wie bzw. ob Todesfälle in den Auswertungen berücksichtigt wurden. Für die primäre Analyse der Zeit bis zur Krankheitsprogression des indirekten Vergleichs für Studie 190-201/202 mittels 2-Kriterien-Matching wurde hingegen bei allen Personen der externen Kontrolle 190-901 NH3 der Endpunkt (Krankheitsprogression) erreicht, sodass für diese Auswertung nicht von einem Einfluss von Todesfällen bei der Auswertung ausgegangen wird.



### Progressionsrate

In den Studien 190-201/202 und 190-203 stellt die Progressionsrate gemessen anhand des ML/HML-Scores einen primären Endpunkt dar. Die Progressionsrate der Erkrankung wird gemessen anhand des Punkteverlusts der CLN2-Bewertungsskala skaliert auf 48 Wochen. Die Progressionsrate wird als positive Zahl dargestellt, wobei höhere Werte einer schnelleren Krankheitsprogression entsprechen.

Für den indirekten Vergleich der Studien 190-201/202 und 190-901 NH3 nach 1:1-Matching (2 Kriterien) wurde eine Differenz der Progressionsraten von 1,79 Punkten (95%-KI: [1,39; 2,11]) berechnet (Progressionsrate Studie 190-901 NH 3 vs. Studie 190-201/202). Der Unterschied in den Progressionsraten war statistisch signifikant zugunsten der Intervention. Die Differenz in der Progressionsrate war höher als für den indirekten Vergleich der Studien 190-203 und 190-901 NH2 (1,10 Punkte (95%-KI: [0,69; 1,52])). Ein p-Wert wurde nur für die Analysen des indirekten Vergleichs mit der Studie 190-201/202 berechnet.

Für die Berechnung der Progressionsrate gingen ML/HML-Werte von  $> 0$  bzw.  $< 6$  als Messwerte in die Auswertung mit ein. Gemäß Modul 4 wird von einer linearen Krankheitsprogression für den ML- bzw. HML-Score zwischen 1 und 5 ausgegangen. Es bleibt jedoch unklar, weswegen eine Reduktion des Scores von 6 auf 5 bzw. 1 auf 0 als nicht linear, wohingegen eine Reduktion von 2 auf 1 als linear angesehen wird. Mit einer Veränderung des ML/HML-Gesamtscores auf 1 Punkt geht einher, dass für eine Domäne („Motorische Fähigkeiten“ oder „Sprachvermögen“) ein Wert von 0 erreicht wird. Es ist unklar, weswegen bei einer Reduktion beider Domänen auf einen Wert von 0 (= ML/HML-Gesamtscore von 0) nicht von einer linearen Veränderung ausgegangen wird, wohingegen bei einer Reduktion bei nur einer Domäne auf einen Wert von 0 (= ML/HML-Gesamtscore von 1) von einer linearen Veränderung ausgegangen wird.

Die zum Teil retrospektive Erhebung des HML-Scores in der externen Kontrolle und die unterschiedliche, zum Teil geringere Messhäufigkeit kann zusätzlich zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Da das Ausmaß des Abfalls (Slope) lediglich anhand eines Anfangswerts (zu Baseline) und des jeweils vorhandenen „Endwerts“ bestimmt wurde, wäre zur Beurteilung dieses Verfahrens eine zeitliche Übersicht mit Messwerten wichtig; d. h. die Kenntnis der jeweiligen Messzeitpunkte dieser „Endwerte“ bzw. die resultierende jeweilige Beobachtungszeit bis zu diesem „Endmesswert“ des ML/HML-Scores.

Bei der Analyse zu „Zeit bis zur Krankheitsprogression“ ergeben sich Unsicherheiten bezüglich des Umgangs mit Todesfällen in der Auswertung. Zudem konnten die medianen Beobachtungszeiten für die gematchten Populationen nicht identifiziert werden. Die Auswertung wird jedoch gegenüber der Rate der Krankheitsprogression bevorzugt. Gründe sind zum einen die fehlende Kenntnis zu den Erhebungszeiten des CLN2-Scores in der externen Kontrolle. Eine geringere und unregelmäßigere Messhäufigkeit des CLN2-Scores kann einen Einfluss auf die Berechnung des Ausmaßes der Steigung (Rate der Krankheitsprogression) haben, da nur der Anfangs- und Endpunkt für die Berechnung verwendet werden. Zudem ergeben sich Unsicherheiten bezüglich des Ein-/Ausschlusses eines ML/HML-Gesamtscores von 0 und 6.