



IQWiG-Berichte – Nr. 1424

**Cerliponase alfa  
(neuronale Zeroidlipofuszinose  
Typ 2) –**

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V  
(Ablauf Befristung)**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G22-25  
Version: 1.0  
Stand: 28.09.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Cerliponase alfa (neuronale Zeroidlipofuszinose Typ 2) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

01.07.2022

## **Interne Auftragsnummer**

G22-25

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Reza Fathollah-Nejad
- Jana Göbel
- Sarah Mostardt
- Corinna ten Thoren

**Schlagwörter**

Cerliponase alfa, Neuronale Zeroidlipofuszinose, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords**

Cerliponase alfa, Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>8</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	9
3.2.2 Verbrauch .....	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile .....	10
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>11</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>11</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>11</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>11</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....	<b>12</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>13</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>14</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CLN2	neuronaler Ceroidlipofuszinose Typ 2
DRG	Diagnosis Related Groups
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 Hintergrund

Cerliponase alfa ist ein Arzneimittel zur Behandlung der neuronalen Zeroidlipofuszinose Typ 2 (CLN2). Cerliponase alfa ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.07.2017 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 21.12.2017 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.06.2021 aus. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 04.02.2021 zunächst bis zum 01.12.2021 und dann mit Beschluss vom 17.06.2021 bis zum 01.07.2022 verlängert. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cerliponase alfa erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe VerfO des G-BA [1]).

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).



## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der neuronalen Zeroidlipofuszinose Typ 2 (CLN2) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Cerliponase alfa [2] als Patientinnen und Patienten mit einer CLN2, auch als Tripeptidyl-Peptidase-1-Mangel bezeichnet.

##### 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Dabei weist der pU auf das vorherige Verfahren zu Cerliponase alfa aus dem Jahr 2017 [3] hin, dessen Methodik der pU laut eigenen Angaben anhand der derzeitigen Entwicklungen auf den neusten Stand bringt.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Patientenzahl (Unsicherheitsspanne)
1	neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit CLN2 zwischen 2017 und 2022		
	in den Jahren 2017 bis 2020 (jährlich 6 Patientinnen und Patienten)		24 <sup>a</sup>
	in den Jahren 2021 bis 2022 (jährlich 5 Patientinnen und Patienten)		10 <sup>b</sup>
2	Ermittlung einer Unsicherheitsspanne (-11 bis +10 Patientinnen und Patienten <sup>c</sup> )		
3	Prävalenz der behandelten CLN2-Erkrankung im Jahr 2017		28 (17–38)
4	Prävalenz der behandelten CLN2-Erkrankung im Jahr 2022		56 (45–66)
5	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,2 %	49 (40–58)

a. jährlich 6 Patientinnen und Patienten  
 b. jährlich 5 Patientinnen und Patienten  
 c. berechnet auf Grundlage einer geschätzten Prävalenz von 33 unbehandelten Patientinnen und Patienten  
 CLN2: neuronale Zeroidlipofuszinose Typ 2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit CLN2 zwischen 2017 und 2022

Zunächst bestimmt der pU die jährliche Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit CLN2 für die Jahre 2017 bis 2022. Dazu wählt er 2 verschiedene Ansätze.

Im 1. Ansatz berechnet der pU mithilfe der von Claussen et al. (1992) berichteten Inzidenzrate für CLN2 (0,46 pro 100 000 Lebendgeburten [4]) und der gemittelten Anzahl von Lebendgeburten zwischen 2017 und 2020 (n = 780 915) gemäß der Angaben des Statistischen Bundesamtes [5] einen jährlichen Zuwachs von 4 neu erkrankten Patientinnen und Patienten. Die Studie von Claussen et al. (1992) stellt eine retrospektive Erhebung der Neuronale-Zeroidlipofuszinose-Erkrankungen mit bestätigter Diagnose (klinisch und/oder per Elektronenmikroskop) aller pädiatrischen Abteilungen von Krankenhäusern oder Kinderkliniken, Schulen für Blinde und Sehbehinderte sowie neuropathologischen Instituten in Westdeutschland mit einer Rücklaufquote von 68 %, 85 % beziehungsweise 68 % dar. Die positiven Rückmeldungen wurden mit dem bestehenden Register mit bereits dokumentierten Fällen abgeglichen. Basierend auf der kumulativen Anzahl der Fälle und der Anzahl der Lebendgeburten für den Zeitraum zwischen 1968 und 1977 wurde die Inzidenzrate pro 100 000 Lebendgeburten kalkuliert.

Im 2. Ansatz betrachtet der pU die aktualisierten Daten des DEM-Child-Registers, in dem seit einschließlich 2017 bis zum Datenschnitt im Jahr 2020 insgesamt eine Anzahl von 24 neuen Patientinnen und Patienten mit CLN2 verzeichnet wurde [6]. Dies entspricht laut pU einem jährlichen Zuwachs von 6 neu erkrankten Patientinnen und Patienten. Das DEM-Child-Register ist ein internationales Register, welches NCL-Erkrankungen darstellt und auch deutsche Patientinnen und Patienten mit CLN2 erfasst [6].

Der pU geht für die Jahre 2017 bis 2020 von der im 2. Ansatz ermittelten jährlichen Inzidenz von 6 Patientinnen und Patienten aus und vermutet, dass diese höhere Inzidenz durch folgende Aspekte begründet sei:

- höherer Bekanntheitsgrad der Erkrankung,
- schnellere und einfachere Diagnostik,
- vermehrte Detektion fortgeschrittener Stadien und atypischer Verläufe,
- vermehrte Migration aus Ländern mit höheren Inzidenzraten sowie
- gezielter Zuzug Betroffener.

Für die darauffolgenden Jahre – und somit auch für das Jahr 2022 – geht der pU von einer geringeren Inzidenz aus, da er annimmt, dass die Anzahl der Nachhold Diagnosen mit der Zeit sinken und sich der im 1. Ansatz berechneten Inzidenz (4 neu erkrankte Patientinnen und Patienten pro Jahr) nähern wird.

Schließlich geht der pU von einer Inzidenz in Höhe von 5 neu erkrankten Patientinnen und Patienten pro Jahr für die Jahre 2021 und 2022 aus.

## **Schritt 2: Ermittlung einer Unsicherheitsspanne**

Der pU berücksichtigt für die nachfolgenden Schritte jeweils eine Unsicherheitsspanne, die auf dem im vorherigen Verfahren zu Cerliponase alfa aus dem Jahr 2017 [3] gewählten Ansatz zur

Bestimmung der Prävalenz beruht. Demgemäß schätzt der pU durch die Multiplikation der Inzidenzrate von Claussen et al. (1992) (0,46 pro 100 000 Lebendgeburten [4]) (siehe Schritt 1, 1. Ansatz) mit dem medianen Alter zum Zeitpunkt des Versterbens nach Nickel et al. (2018) [7] (10 Jahre [ $\pm$  3,2 Jahre]) und der Anzahl der Lebendgeburten aus dem Jahr 2014 gemäß des Statistischen Bundesamts [8] eine Prävalenz von 33 Patientinnen und Patienten mit CLN2 für das Jahr 2017. In der Beobachtungsstudie von Nickel et al. wurde der natürliche Verlauf der CLN2-Erkrankung in Hinblick auf das Alter bei Ausbruch und Diagnose sowie das Fortschreiten der Erkrankung anhand unbehandelter Patientinnen und Patienten aus 2 unabhängigen internationalen Datensätzen des DEM-Child-Registers (n = 74) und des Weill Cornell Medical Colleges (n = 66) untersucht. Die mediane Lebenserwartung (10 Jahre [ $\pm$  3,2 Jahre]) wurde auf Basis von 20 Patientinnen und Patienten des DEM-Child-Registers ermittelt, deren Sterbedatum bekannt war. Laut pU ergibt sich unter Rückgriff auf die Standardabweichung aus der Angabe der Studie von Nickel et al. [7] eine Anzahl von 22 bis 43 betroffene Kinder. Dies entspricht einer Abweichung von -11 und +10 Patientinnen und Patienten mit CLN2, die der pU fortan als Unsicherheitsspanne ansetzt.

### **Schritt 3: Prävalenz der behandelten CLN2-Erkrankung im Jahr 2017**

Laut pU kommt es aufgrund der krankheitsmodifizierenden Wirkung von Cerliponase alfa zu einer deutlichen Erhöhung der Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten. Dadurch bedingt geht er davon aus, dass die Anzahl an Patientinnen und Patienten seit 2017 gestiegen ist. Da die mittlere Überlebensdauer von mit Cerliponase alfa behandelten Patientinnen und Patienten in klinischen Studien noch nicht erreicht sei, wird in der Schätzung angenommen, dass zwischen 2017 und 2022 kein behandelter Betroffener mehr verstorben ist. Der pU geht zudem davon aus, dass alle neu identifizierten Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Cerliponase alfa erhalten und nicht versterben.

Um die Prävalenz der CLN2-Erkrankung für das Jahr 2017 zu berechnen, verwendet der pU als Ausgangsbasis die Summe aus den nach Angaben des pU im Jahr 2017 innerhalb der Studien 190-202 [9] und 190-203 [10] behandelten 12 und 10 Patientinnen und Patienten aus Deutschland mit CLN2 (n = 22). Bei der Studie 190-202 handelt es sich um eine offene, einarmige Extensionsstudie der Studie 190-201 mit dem Ziel die Langzeitsicherheit, -verträglichkeit und -wirksamkeit von Cerliponase alfa zu untersuchen. Die Studie 190-203 ist eine noch laufende, offene, einarmige Phase 2 Studie von Cerliponase alfa. Der pU nimmt an, dass diese 22 Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Studien auf einer kommerziellen Behandlung verbleiben. Anschließend addiert er den in Schritt 1 bestimmten jährlichen Zuwachs von 6 neu erkrankten Patientinnen und Patienten für das Jahr 2017 hinzu. Somit ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 28 (Unsicherheitsspanne: 17 bis 38) prävalenten Patientinnen und Patienten mit CLN2 für das Jahr 2017.

### **Schritt 4: Prävalenz der behandelten CLN2-Erkrankung im Jahr 2022**

Um die Prävalenz im Jahr 2022 zu ermitteln, addiert der pU den in Schritt 1 bestimmten jährlichen Zuwachs von je 6 Patientinnen und Patienten für die Jahre 2018 bis 2020 sowie je 5

für die Jahre 2021 und 2022 zu den in Schritt 3 ermittelten 28 Patientinnen und Patienten hinzu. Somit ermittelt der pU eine Anzahl von 56 (Unsicherheitsspanne: 45 bis 66) prävalente Patientinnen und Patienten mit CLN2 im Jahr 2022.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Laut pU ergibt sich ein berechneter GKV-Anteil von 88,2 % [11,12]. Der pU wendet diesen Anteil auf die ermittelte Patientenzahl aus Schritt 4 an und ermittelt so eine Anzahl von 49 (Unsicherheitsspanne: 40 bis 58) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### ***Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit CLN2***

Wie bereits im vorherigen Verfahren zu Cerliponase alfa [3] beschrieben, sind in dem vom pU im 2. Ansatz verwendeten DEM-Child-Register [6] möglicherweise nicht alle Patientinnen und Patienten mit der Diagnose CLN2 erfasst.

Die für den 1. Ansatz verwendete Inzidenzrate der Studie von Claussen et al. (1992) [4] bezieht sich auf Daten aus den Jahren 1968 bis 1977. Dementsprechend ist die Aktualität der Daten nicht gegeben. Während bei Claussen et al. die Diagnose auf Basis klinischer Kriterien und / oder per Elektronenmikroskop erfolgte, werden in der heutigen Zeit molekularbiologische Tests verwendet [13]. Der pU selbst erklärt die Unterschiede im jährlichen Zuwachs zwischen den 2 Ansätzen unter anderem durch die verbesserten Diagnosemöglichkeiten. Zudem war die Rücklaufquote der zurückgesendeten Fragebögen nicht vollständig bzw. mittelmäßig hoch und es ist unklar, ob die Erhebungsverluste durch geeignete Methoden kompensiert wurden.

Die Annahme des pU, dass die Anzahl der Nachholdiagnosen mit der Zeit sinken und sich der berechneten Inzidenz des 1. Ansatzes nähern, ist mit keiner Quelle belegt.

Somit sind die in diesem Schritt ermittelten Inzidenzen insgesamt mit Unsicherheit behaftet.

#### ***Zu Schritt 2: Ermittlung einer Unsicherheitsspanne***

Die vom pU ab diesem Schritt angewendete Unsicherheitsspanne ist aus folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet:

- Zum einen resultiert sie aus den Angaben zur Sterbealterschätzung der Publikation von Nickel et al. [7], welche auf unbehandelten Patientinnen und Patienten mit CLN2 basiert. Die Übertragbarkeit dieser Unsicherheitsspanne auf die Prävalenzangaben in den Schritten 3 und 4, die auf Grundlage von Angaben zu mit Cerliponase alfa behandelten Patientinnen und Patienten ermittelt wurden, ist fraglich.

- Des Weiteren ist das hier gewählte Vorgehen zur Abbildung der Unsicherheit mittels absoluten Werten (-11 und +10) und ihre gleichbleibende Übertragung auf die Patientenzahlen in allen nachfolgenden Schritten methodisch nicht nachvollziehbar.

### ***Zu den Schritten 3 und 4: Prävalenzen der behandelten CLN2-Erkrankung in den Jahren 2017 und 2022***

Es ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten mit der Diagnose CLN2 in Deutschland in die Studien 190-202 und 190-203 eingeschlossen worden sind, die er als Ausgangsbasis für die Berechnung der jeweiligen Prävalenzen der Jahre 2017 und 2022 verwendet, abgedeckt sind. Die vom pU ermittelten Patientenzahlen für die Schritte 3 und 4 können somit unterschätzt sein. Zudem ist die Annahme des pU, dass keiner der behandelten sowie neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten verstirbt, mit Unsicherheit behaftet und kann zu einer potenziellen Überschätzung der Patientenzahlen führen. Insgesamt sind die in den Schritten 3 und 4 ermittelten Patientenzahlen somit mit Unsicherheit behaftet.

### ***Einordnung unter Berücksichtigung des früheren Verfahrens***

In dem vorherigen Verfahren zu Cerliponase alfa aus dem Jahr 2017 [3] wurde eine Anzahl von 26 (Unsicherheitsspanne: 19 bis 37) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ermittelt. Diese wurde als mit Unsicherheiten verbunden bewertet. Im dazugehörigen Beschluss wurde eine Anzahl von ca. 20 bis 40 Patientinnen und Patienten ausgewiesen [14]. Die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt oberhalb dieser Spanne. Dies liegt darin begründet, dass trotz einer im Vergleich niedrigeren Prävalenz der CLN2 für 2017 (Schritt 3) in der vorliegenden Herleitung für die darauffolgenden Jahre jährliche Inzidenzen Berücksichtigung finden und davon ausgegangen wird, dass unter Behandlung mit Cerliponase alfa keine Patientinnen und Patienten versterben. Dies ist aus den bereits genannten Gründen mit Unsicherheit behaftet.

### ***Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten***

Der pU schätzt mithilfe der von Claussen et al. berichteten Inzidenzrate [4] ab dem Jahr 2023 einen jährlichen Zuwachs von 4 neu erkrankten Patientinnen und Patienten und berechnet für das Jahr 2027 eine Prävalenz von 76 (65-86) Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Die Berechnungen finden unter den Annahmen statt, dass die Patientinnen und Patienten in diesem Zeitraum nicht versterben und alle neu identifizierten Patientinnen und Patienten mit Cerliponase alfa behandelt werden. Daher kann nach eigener Angabe des pU eine Überschätzung der tatsächlichen Anzahl an Patientinnen und Patienten nicht ausgeschlossen werden.

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation von Cerliponase alfa [2]. Demnach wird Cerliponase alfa alle 2 Wochen 1-mal durch eine intracerebroventrikuläre Infusion verabreicht. Da es sich bei CLN2 um eine genetische Erkrankung handelt, geht der pU von einer kontinuierlichen Therapie aus. Dies ist nachvollziehbar.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2]. Er verweist auch auf die dort empfohlene niedrigere Dosierung für Kinder unter 2 Jahren, berücksichtigt diese allerdings nicht bei der Kostenberechnung.

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cerliponase alfa geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2022 wieder.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Gemäß Fachinformation [2] wird Cerliponase alfa per Infusion mittels eines chirurgisch implantierten Reservoirs und Katheters (intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung) in die Cerebrospinalflüssigkeit appliziert. Die Zugangsvorrichtung muss vor der 1. Infusion implantiert werden. Ein Austausch der Zugangsvorrichtung sollte gemäß Fachinformation vor Ablauf von 4 Jahren bei einer regelmäßigen Verabreichung von Cerliponase alfa erwogen werden. Der pU stellt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bezogen auf 1 Jahr jeweils einmal mit und ohne Berücksichtigung der Kosten dieser Implantation dar. Laut pU wird der chirurgische Eingriff der Implantation bzw. des Austauschs stationär durchgeführt, mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Code 5-014.a (Implantation oder Wechsel von intrazerebralen Kathetern zur intraventrikulären Infusion) verschlüsselt und entsprechend dem Fallpauschalenkatalog 2022 [15] im Rahmen der Diagnosis Related Groups (DRG) B20C (Alter < 3 Jahre oder interventioneller Eingriff oder Alter < 18 Jahre mit großem intrakraniellen Eingriff oder mit komplexer Diagnose oder bestimmte Eingriffe bei Trigeminusneuralgie, Alter < 16 Jahre oder bei bösartiger Neubildung) erstattet. Der pU setzt hierfür die dem DRG-Report-Browser 2022 des Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [16] entnehmbaren durchschnittlichen Fallkosten der DRG B20C in Höhe von 6888,00 € an. Die vorgelegten durchschnittlichen Fallkosten der DRG für das betreffende Jahr beinhalten keine Fälle mit der vorliegenden Prozedur (OPS 5-014a). Stattdessen kann der entsprechend berechnete DRG-Erlös auf Basis der zugehörigen Angaben aus dem Fallpauschalenkatalog [15] herangezogen werden. Dabei ist zu beachten, dass je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen und anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten sich unterschiedliche Schweregrade der DRG ergeben können, die zu unterschiedlichen Bewertungsrelationen und folglich zu unterschiedlichen DRG-Erlösen führen können. Die Kosten können somit von den Angaben des pU abweichen.

Die vom pU angesetzten Kosten für die 2-wöchentlich durchzuführende Infusion, die Vorbehandlung mit Antihistaminika und Antipyretika, das problemorientierte ärztliche Gespräch, die Überwachung mittels Elektrokardiogramm sowie die Laboruntersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit sind überwiegend auf Grundlage der Fachinformation von Cerliponase alfa [2] nachvollziehbar.

Der pU berücksichtigt Kosten für Grund-, Versicherten- und Zuschlagpauschalen als auch Kosten für ein Infusionsset inklusive Filter, die nicht als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen sind.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Cerliponase alfa Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 622 805,53 € mit und 615 917,53 € ohne Berücksichtigung der Kosten der Implantation im 1. Jahr vor Behandlungsbeginn bzw. des Austauschs der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung vor Ablauf von 4 Jahren. Die Jahrestherapiekosten bestehen jeweils aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU angegebene Arzneimittelkosten sind unter Berücksichtigung des Verbrauchs für Patientinnen und Patienten über 2 Jahren sowie im Alter von 1 bis < 2 Jahren gemäß den Angaben der Fachinformation [2] plausibel. Bei Patientinnen und Patienten im Alter von der Geburt bis < 1 Jahr entstehen niedrigere Arzneimittelkosten als vom pU angegeben [2].

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Dies liegt insbesondere daran, dass der pU für den stationär durchgeführten Eingriff der Implantation bzw. des Austauschs des Reservoirs und des Katheters durchschnittliche DRG-Fallkosten ansetzt und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt, die nicht zu berücksichtigen sind.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass nahezu alle Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter CLN2-Erkrankung innerhalb Deutschlands mit Cerliponase alfa behandelt werden, da es laut pU die einzige zugelassene, krankheitsmodifizierende Therapiemöglichkeit darstellt [17]. Patientinnen und Patienten, für die aufgrund von Kontraindikationen keine Behandlung mit Cerliponase alfa infrage kommt, werden nach Angaben des pU als seltene Einzelfälle angesehen.

Aufgrund des Schweregrades der CLN2-Erkrankung und der Komplexität der Behandlung mit Cerliponase alfa unter aseptischen Bedingungen geht der pU davon aus, dass die Behandlung zumeist in spezialisierten Zentren oder Kliniken durchgeführt wird.

Auf Grundlage der in den Studien 190-201, 190-202 und 190-203 beschriebenen Studienabbruchraten geht der pU für die Versorgungsanteile davon aus, dass ca. 71 % bis 93 % der mit Cerliponase alfa behandelten Patientinnen und Patienten eine dauerhafte Behandlung in Anspruch nehmen.



## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cerliponase alfa ist angezeigt zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CLN2, auch als TPP1-Mangel bezeichnet.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Cerliponase alfa	Patientinnen und Patienten mit CLN2, auch als TPP1-Mangel bezeichnet	49 (40–58)	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angabe des pU            CLN2: neuronale Zeroidlipofuszinose Typ 2; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TTP 1: Tripeptidyl-Peptidase 1</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Cerliponase alfa	Patientinnen und Patienten mit CLN2, auch als TPP1-Mangel bezeichnet	614 302,00	8503,53 <sup>b</sup>  1615,53 <sup>c</sup>	0	622 805,53 <sup>b</sup>  615 917,53 <sup>c</sup>	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind unter Berücksichtigung des Verbrauchs für Patientinnen und Patienten über 2 Jahren sowie im Alter von 1 bis < 2 Jahren gemäß den Angaben der Fachinformation [2] plausibel. Bei Patientinnen und Patienten im Alter von der Geburt bis < 1 Jahr entstehen niedrigere Arzneimittelkosten als vom pU angegeben [2].  Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Dies liegt insbesondere daran, dass der pU für den stationär durchgeführten Eingriff der Implantation bzw. des Austauschs des Reservoirs und des Katheters durchschnittliche DRG-Fallkosten ansetzt und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt, die nicht zu berücksichtigen sind.
<p>a. Angaben des pU  b. Mit Berücksichtigung der Kosten der Implantation im 1. Jahr vor Behandlungsbeginn bzw. des Austauschs der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung vor Ablauf von 4 Jahren.  c. Ohne Berücksichtigung der Kosten der Implantation im 1. Jahr vor Behandlungsbeginn bzw. des Austauschs der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung vor Ablauf von 4 Jahren.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; DRG: Diagnosis Related Groups; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. BioMarin International. Brineura 150 mg Infusionslösung; Fachinformation. 2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cerliponase alfa (neuronal Zeroidlipofuszinose Typ 2); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/G17-06\\_Cerliponase-alfa\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/G17-06_Cerliponase-alfa_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V_V1-0.pdf).
4. Claussen M, Heim P, Knispel J et al. Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. *Am J Med Genet* 1992; 42(4): 536-538. <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320420422>.
5. Statistisches Bundesamt (Destatis). Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html;jsessionid=3AD32E760BFAE127267D341194E23A0D.live721>.
6. BioMarin Pharmaceutical. DEM CHILD RX. Datenschnitt 2020. TLG 2022.
7. Nickel M, Simonati A, Jacoby D et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2(8): 582-590. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30179-2](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30179-2).
8. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; Bevölkerung: Deutschland Stichtag; Ergebnis - 12411-0001 [online]. 2022 [Zugriff: 25.08.2022]. URL: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=9F8850369F522291C6F0187D319A225A.tomcat\\_GO\\_1\\_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1503568169664&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=9F8850369F522291C6F0187D319A225A.tomcat_GO_1_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1503568169664&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf).
9. BioMarin Pharmaceutical, Day J, Pfeffer JC et al. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 190 in Patients with CLN2 Disease; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.

10. Biomarin Pharmaceutical, Jacoby D, Slasor P et al. A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of intracerebroventricular BMN 190 in Pediatric Patients < 18 years of age with CLN2 Disease; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli 2021) [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2022]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
12. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 21.02.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html;jsessionid=AF1B8B0758DA57C4E61C18F147EA7001.live721>.
13. Steinfeld R. Diagnostik und Therapie der neuronalen Zeroidlipofuszinosen aus Sicht des Neuropädiaters. Ophthalmologie 2010; 107: 616-620. <https://dx.doi.org/10.1007/s00347-009-2109-8>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cerliponase alfa [online]. 2017 [Zugriff: 20.12.2021]. 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).
15. Institut für Entgeltsysteme im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes [online]. 2021 [Zugriff: 04.04.2022]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/10834/78107/version/1/file/Fallpauschalenkatalog\\_2022\\_20211123.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/10834/78107/version/1/file/Fallpauschalenkatalog_2022_20211123.pdf).
16. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Report Browser 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 31.05.2022]. URL: [https://www.g-drg.de/Datenbrowser\\_und\\_Begleitforschung/G-DRG-Report-Browser/aG-DRG-Report-Browser\\_2022](https://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/G-DRG-Report-Browser/aG-DRG-Report-Browser_2022).
17. Mole SE, Schulz A, Badoe E et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 185. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01813-5>.