

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung 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

Dossierbewertung vom 4. Oktober 2022

Datum des Amendments: 24. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Hintergrund	6
2 Fragestellung	7
3 Liste der verwendeten Quellen	7
4 Endpunkte.....	7
4.1 Lebensqualität	7
5 Ergebnisse.....	10
5.1 Charakterisierung der Studienpopulation	11
5.1.1 Charakterisierung des DEM-CHILD-Registers und der Registerstudie DEM CHILD RX.....	11
5.1.2 Charakterisierung der externen Kontrollen aus Studie 190-901.....	12
5.1.3 Beobachtungszeiten	14
5.1.4 Charakterisierung der Studienpopulationen	17
5.2 Mortalität.....	25
5.3 Morbidität.....	27
5.3.1 ML/HML-Skala.....	27
6 Zusammenfassung.....	30
Referenzen	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Angaben zu den im DEM-CHILD-Register mit Cerliponase alfa behandelten Personen (Datenschnitt: Dezember 2020)	11
Tabelle 2:	Patientencharakteristika der Studie 190-901 NH-Update 2/3	14
Tabelle 3:	Mediane Beobachtungszeiten der Studienpopulationen der Studien 190-201/202 und 190-901 NH-Update 3 für den indirekten Vergleich	15
Tabelle 4:	Mediane Beobachtungszeiten der Populationen der Studien 190-203 und 190-901 NH-Update 2 für den indirekten Vergleich	16
Tabelle 5:	Mediane Beobachtungszeiten der Studienpopulationen der Studien DEM CHILD RX und 190-901 NH-Update 3 für den indirekten Vergleich	17
Tabelle 6:	Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien 190-201/202 und 190-901 NH3 für den indirekten Vergleich	18
Tabelle 7:	Charakteristika der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich der Patientenpopulationen der Studien 190-203 und 190-901 NH2	20
Tabelle 8:	Charakterisierung der Studienpopulationen der Registerstudie DEM CHILD RX und 190-901 NH3 für den indirekten Vergleich	23
Tabelle 9:	Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ für den naiven indirekten Vergleich ohne Matching der Registerstudie DEM CHILD RX mit der externen Kontrolle 190-90 NH3	25
Tabelle 10:	Ergebnisse zu „Zeit bis zur Krankheitsprogression“ gemessen mittels ML/HML-Skala (0–6 Punkte) für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 nach 1:1-Matching (2 Kriterien)	27
Tabelle 11:	Ergebnisse zur Progressionsrate gemessen mittels ML/HML-Skala (0–6 Punkte) für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX mit der externen Kontrolle 190-901 NH3	29

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenfluss der für die indirekten Vergleiche gebildeten Patientenpopulationen der Studie 190-901 aus dem DEM-CHILD-Register	12
Abbildung 2: Patientenfluss zwischen den Studien und Datensätzen [5].....	13
Abbildung 3: Überlebenszeit-Analyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“: Registerstudie (DEM CHILD RX, N = 23) vs. externe Kontrolle (190-901 NH3, N = 52), naiver Vergleich ohne Matching.....	26
Abbildung 4: Überlebenszeit-Analyse der Krankheitsprogression gemessen mittels 6-Punkte-ML/HML-Skala (irreversible Abnahme um ≥ 2 Punkte oder Wert von 0): Cerliponase alfa (DEM CHILD RX, n = 21) vs. externe Kontrolle (190-901 NH-Update 3, n = 21) nach 1:1-Paarbildung (2-Kriterien-Matching).....	28

Abkürzungsverzeichnis

CLN2	Ceroid-Lipofuszinose Typ 2
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HML	Hamburg Motor/Language (kombinierte Skala Motorik/Sprache, entwickelt in Hamburg)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
ML	Motor/Language (kombinierte Skala Motorik/Sprache)
N	Anzahl
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten und Patientinnen in folgender Indikation eingeschlossen: Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase-1 (TPP1)-Mangel bezeichnet.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 1. Juli 2022 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die Studien 190-201/202 und 190-203 für die Nutzenbewertung herangezogen. Es handelt sich bei der Zulassungsstudie 190-201/202 um eine multizentrische, offene, einarmige Interventionsstudie. In die Studie wurden Personen zwischen 3 und 8 Jahren mit einer milden bis moderaten CLN2-Erkrankung (Score von 3 bis 6 auf der ML-Skala) eingeschlossen; die Studie ist abgeschlossen. Bei der Studie 190-203 handelt es sich um eine offene, einarmige, prospektive Studie bei Personen mit einem Alter zwischen 1 und 6 Jahren und milder bis moderater CLN2-Erkrankung; die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Der vom pU dargestellte indirekte Vergleiche zu den Interventionsstudien 190-201/202 und 190-203 wurde aus methodischen Gründen im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 7. November 2022 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vom pU wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Informationen und Daten zum Patientenfluss des DEM-CHILD-Registers und der daraus gebildeten externen Kontrollen, den Baseline- und Patientencharakteristika der historischen Kontrollpopulationen und der behandelten Studienpopulationen (Studien 190-201/202 und 190-203, DEM CHILD RX), den Beobachtungszeiten der Studien 190-201/202 und 190-203 inklusive der für den indirekten Vergleich verwendeten Kontrollpersonen sowie eine Übersicht über die Fragen des CLN2-spezifischen Fragebogens (CLN2-QoL) nachgereicht.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Darstellung und Bewertung dieser vom pU nachgereichten Informationen und Daten sowie den Ergebnissen des indirekten Vergleichs zur Registerstudie DEM CHILD RX.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die oben genannten, am 25. Oktober 2022 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Informationen und Daten dargestellt und bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Cerliponase alfa wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 25. Oktober 2022 [1,2,3,4,5,6]
- Herstellerdossier [9]
- Nutzenbewertung zu Cerliponase alfa vom 1. Oktober 2022 [12]
- Studienbericht der Studie 190-201/202 [10]
- Studienbericht der Studie 190-203 [11]
- Studienunterlagen zum Register DEM CHILD RX [7,8]

4 Endpunkte

4.1 Lebensqualität

CLN2-QoL

Der Endpunkt „CLN2-QoL“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Limitationen bei der Operationalisierung und der Validierung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der CLN2-QoL ist ein Fragebogen zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst 28 Items, die 6 Domänen zugeordnet werden; zudem lässt sich ein Gesamtscore ermitteln. Die Domänen- und der Gesamtscore ergeben sich als Mittelwerte der vom jeweiligen Score umfassten und ausgefüllten Items, sofern mindestens 50 % der Items ausgefüllt wurden. Die Items werden jeweils auf einer Likert-Skala (von „nie“ = 0 bis „fast immer“ = 4) von den Eltern der betroffenen Kinder beantwortet. Nach Umkehrung und Transformation der Werte ergeben sich Skalen mit einer Spannweite von 0 bis 100 Punkten; dabei gehen höhere Werte mit einer niedrigeren Beeinträchtigung einher. Der Fragebogen liegt ausschließlich in englischer Sprache vor. Sofern die Eltern der Kinder über fließende Englischkenntnisse verfügen, wurden die Items von den Eltern ausgefüllt. Sofern die Eltern der Kinder über keine fließenden Englischkenntnisse verfügen, wurden die Items von einem Zentrumsübersetzer in die Muttersprache der Eltern übersetzt. Der Bezugszeitraum der Fragen beträgt 1 Monat. Laut Angabe des pU wurde der CLN2-QoL als krankheitsspezifisches Zusatzmodul des PedsQL entwickelt.

Folgende deutsche Übersetzung des Fragebogens wurde vom pU zur Verfügung gestellt:

Anfälle (Probleme mit ...)

1. Wie oft kommt es zu Anfällen (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
2. Bei Anfällen wird Sicherheit zum Problem (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
3. Bei Anfällen müssen Arzt oder Krankenhaus aufgesucht werden (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
4. Anfälle führen zu einer verlängerten Erholungsphase (> 1 Stunde) (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
5. Verursachen eine Verschlechterung der Symptome (Gehen, Sprechen) (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
6. Veränderter Zeitaufwand bei der Ausführung normaler Aktivitäten (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)

Nahrungsaufnahme (Probleme mit ...) / Mit PEG-Sonde

7. Vollständiges Essen von Mahlzeiten dauert lange (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
8. Schwierigkeiten bei der Gabe von Arzneimitteln (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
9. Keine ausreichende Nahrungsaufnahme (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
10. Würgen oder Schluckschwierigkeiten (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
11. Probleme bei der Essensgabe (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
12. Probleme mit der Haut dort, wo die PEG-Sonde sitzt (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
13. Benötigt Unterstützung durch medizinisches Pflegepersonal (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)

Schlaf (Probleme mit ...)

14. Kind schläft schlecht (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
15. Übermäßiges Schlafen am Tag (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
16. Hyperaktiv in der Nacht (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
17. Stört den Schlaf der Familie (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
18. Braucht Medikamente, um schlafen zu können (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)

Verhalten (Probleme mit ...)

19. Betroffenes Kind ist unglücklich. (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
20. Weniger Interesse an gewohnten Aktivitäten (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
21. Impulsives oder nicht sicheres Verhalten (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
22. Aggressiv. (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
23. Sich wiederholende Verhaltensweisen (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
24. Braucht medikamentöse Hilfe (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)

Tägliche Aktivitäten

25. Probleme beim Toilettengang (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
26. Scheint Schmerzen zu haben (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
27. Kontraktoren/Spasmen schränken Aktivitäten ein (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)
28. Sehvermögen schränkt Aktivitäten ein (nie; fast nie; manchmal; häufig; fast immer)

Der Fragebogen wurde in den Studien 190-201/202, 190-203 und DEM CHILD RX eingesetzt. Für Studie 190-203 wurde keine Auswertung des Endpunkts vorgelegt.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist nicht vollständig nachvollziehbar. Bei den Items des Fragebogens handelt es sich teilweise um Fragen und teilweise um Aussagesätze, die in der vom pU eingereichten (deutschen) Version jeweils ohne Satzzeichen aufgeführt werden. Ein Teil der Items ist nicht eindeutig formuliert (z. B. Item 2 „Bei Anfällen wird Sicherheit zum Problem“ oder Item 21 „Impulsives oder nicht sicheres Verhalten“) und bedarf einer (nicht vorhandenen) Erläuterung, um von verschiedenen Personen vergleichbar interpretiert zu werden.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen. Durch einen Großteil der Items des Instruments werden morbiditätsbezogene Aspekte erfragt, teilweise lediglich die Symptomatik an sich betreffend. Das Instrument bildet psychische und soziale Faktoren der Lebensqualität weniger stark ab als physische Faktoren der Lebensqualität.

Validität

Die Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften des Fragebogens wurden ausschließlich anhand von Daten der Studie 190-201/202 durchgeführt. Somit liegt keine separate und unabhängige Validitätsuntersuchung vor, d. h. eine Überprüfung außerhalb der (pivotalen) Studie zur Evaluation von Therapieeffekten. Zudem wurde in den Studien nur eine englische Version des Fragebogens eingesetzt, obwohl der überwiegende Anteil an Personen in nicht englischsprachigen Ländern in die Studien eingeschlossen wurde. Sofern die Eltern der Kinder über keine fließenden Englischkenntnisse verfügten, wurden die Items von einem Zentrumsübersetzer in die Muttersprache der Eltern übersetzt. Es kann daher nicht auf linguistische Validität des Fragebogens geschlossen werden.

Darüber hinaus deuten die Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften darauf hin, dass die Domänen des Instruments nicht ausreichend valide sind. Beispielsweise ergeben sich für die Untersuchung der internen Konsistenz der Domänen sowie bezüglich der Validität (u. a. konvergente Validität) nicht zufriedenstellende und zum Teil heterogene Ergebnisse. Für den Gesamtscore zeigen sich anhand der vorgelegten Untersuchungen bessere Ergebnisse. Für ca. 90 % der untersuchten Items zeigten sich Deckeneffekte zu Baseline, sodass bei einer möglichen Veränderung der Lebensqualität diese ggf. nicht adäquat detektiert werden kann. Dies hat dementsprechend auch Einfluss auf die Eignung des Gesamtscores. Insgesamt werden die Formulierung der Items und die linguistische und psychometrische Validität (u. a. Reliabilität und konvergente Validität, Deckeneffekte) des Instruments als nicht ausreichend adäquat bewertet. Der pU gibt in Modul 4 an, dass der Fragebogen formell nicht vollständig für Personen mit CLN2 validiert sei.

5 Ergebnisse

Gemäß pU handelt es sich beim DEM-CHILD-Register um das einzige CLN2-Register, dessen primäres Studienzentrum in Deutschland ist. Für das Dossier wurden mit der Registerstudie DEM CHILD RX Daten der in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelten Personen und von einer unbehandelten Patientenpopulation (Studie 190-901) eingereicht. Für die indirekten Vergleiche der Studien 190-201/202, 190-203 und der Registerstudie DEM CHILD RX wurden Patientenpopulationen für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator gebildet.

Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen Studie 190-201/202 bzw. DEM CHILD RX und der Population von 190-901 NH3 wurde eine 1:1-Matching mit 2 und 3 Kriterien (nur für Studie 190-201/202) sowie für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 ein 1:1-Matching mit 3 Kriterien vorgenommen. Für die Studie 190-203 fand mit der Population von 190-901 NH2 ein 1:3-Matching mit 3 Kriterien statt.

Es werden die Ergebnisse zu Studiencharakteristika und Patientenfluss des DEM-CHILD-Registers und der daraus gebildeten externen Kontrollen 190-901 NH-Update 2/3 aus dem Dossier und der im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten des pU für folgende indirekte Vergleiche vor und nach dem Matching dargestellt:

- 190-201/202 und 190-901 NH3
 - Vor dem Matching: ITT-Population der Studie 190-201/202 (N = 23) und auswertbare Patientenpopulation der externen Kontrolle 190-901 NH3 (N = 42)
 - Nach 1:1-Matching, 2 Kriterien: 190-201/202 und 190-901 NH3 (jeweils N = 21)
- 190-203 und 190-901 NH2
 - Vor dem Matching: ITT-Population der Studie 190-203 (N = 14) und auswertbare Patientenpopulation der externen Kontrolle 190-901 NH2 (N = 53)
 - Nach 1:3-Matching, 3 Kriterien: 190-203 (N = 12), 190-901 NH3 (N = 29)
- DEM CHILD RX und 190-901 NH3
 - Vor dem Matching: Alle Personen der Registerstudie DEM CHILD RX (N = 24) und auswertbare Patientenpopulation der externen Kontrolle 190-901 NH3 (N = 52)
 - Nach 1:1-Matching, 2 Kriterien: DEM CHILD RX und 190-901 NH3 (jeweils N = 21)

Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator der Registerstudie DEM CHILD RX und der externen Kontrolle 190-901 NH2 werden zudem die Ergebnisse für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „ML/HML-Skala“ dargestellt.

5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

5.1.1 Charakterisierung des DEM-CHILD-Registers und der Registerstudie DEM CHILD RX

Im DEM-CHILD-Register sind mit Cerliponase alfa behandelte (klinische Studien oder kommerzielle Behandlung) und nicht-behandelte Personen eingeschlossen. 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. Von diesen 29 Personen lagen für 24 Personen mindestens 2 HML-Messungen im Abstand von 6 Monaten vor. Für 5 Personen lagen weniger als 6 Monate Follow-up-Daten vor. Diese wurden vom pU als nicht auswertbar eingestuft. Laut schriftlicher Stellungnahme lagen dem pU nur Daten für die beschriebenen 24 Personen (DEM-CHILD-RX-Datensatz) vor.

Gemäß schriftlicher Stellungnahme des pU haben seit der Markteinführung von Cerliponase alfa im Jahr 2017 nahezu alle noch lebenden CLN2-Patientinnen und -Patienten des DEM-CHILD-Registers Cerliponase alfa erhalten. Nur in Einzelfällen wurde keine Behandlung initiiert. Es handelt sich hierbei um Patientinnen und Patienten, die bereits vor der Markteinführung von Cerliponase alfa ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium erreichten.

Tabelle 1: Allgemeine Angaben zu den im DEM-CHILD-Register mit Cerliponase alfa behandelten Personen (Datenschnitt: Dezember 2020)

Allgemeine Angaben	DEM CHILD n (%)
DEM CHILD	
Bis zum Datenschnitt mit Cerliponase alfa behandelte Personen	52 (100)
Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie	23 (44) ¹⁾
Kommerzielle Behandlung nach Marktzulassung	29 (56) ²⁾
DEM CHILD RX	
Auswertbare Population	24 (46) ³⁾⁴⁾
Nach 1:1-Matching, 2 Kriterien	21 (40)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	k. A.

¹⁾ Es wurden 12 Personen mit Teilnahme an der klinischen Studie 190-201/202 und 11 Personen mit Teilnahme an der Studie 190-203 in die Registerstudie aufgenommen.

²⁾ Für die 5 nicht in die auswertbare Patientenpopulation eingeschlossenen Personen der nach Marktzulassung mit Cerliponase alfa behandelten Personen, wurden keine Daten an den pU übermittelt. Für diese Personen lagen weniger als 6 Monate Follow-up-Daten vor, weshalb sie vom pU als nicht auswertbar eingestuft wurden.

³⁾ Personen, die die Behandlung mit Cerliponase alfa außerhalb von klinischen Studien begonnen haben und für die mind. 2 Bewertungen der HML-Skala mit Werten zwischen 1 und 6 im Abstand von mind. 6 Monaten vorliegen.

⁴⁾ Bis zum Datenschnitt vom Dezember 2020 nahmen keine Personen, die im DEM-CHILD-RX-Datensatz enthalten sind, an der Registerstudie 190-504 teil.

Abkürzungen: HML: Hamburg Motor/Language; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

5.1.2 Charakterisierung der externen Kontrollen aus Studie 190-901

Angaben zu den externen Kontrollen gebildet aus Studie 190-901

Der Patientenfluss der externen Kontrollen, gebildet aus den Patientenpopulationen 190-901 NH-Update 2/3 des DEM-CHILD-Registers, ist im Flussdiagramm in Abbildung 1 zu finden.

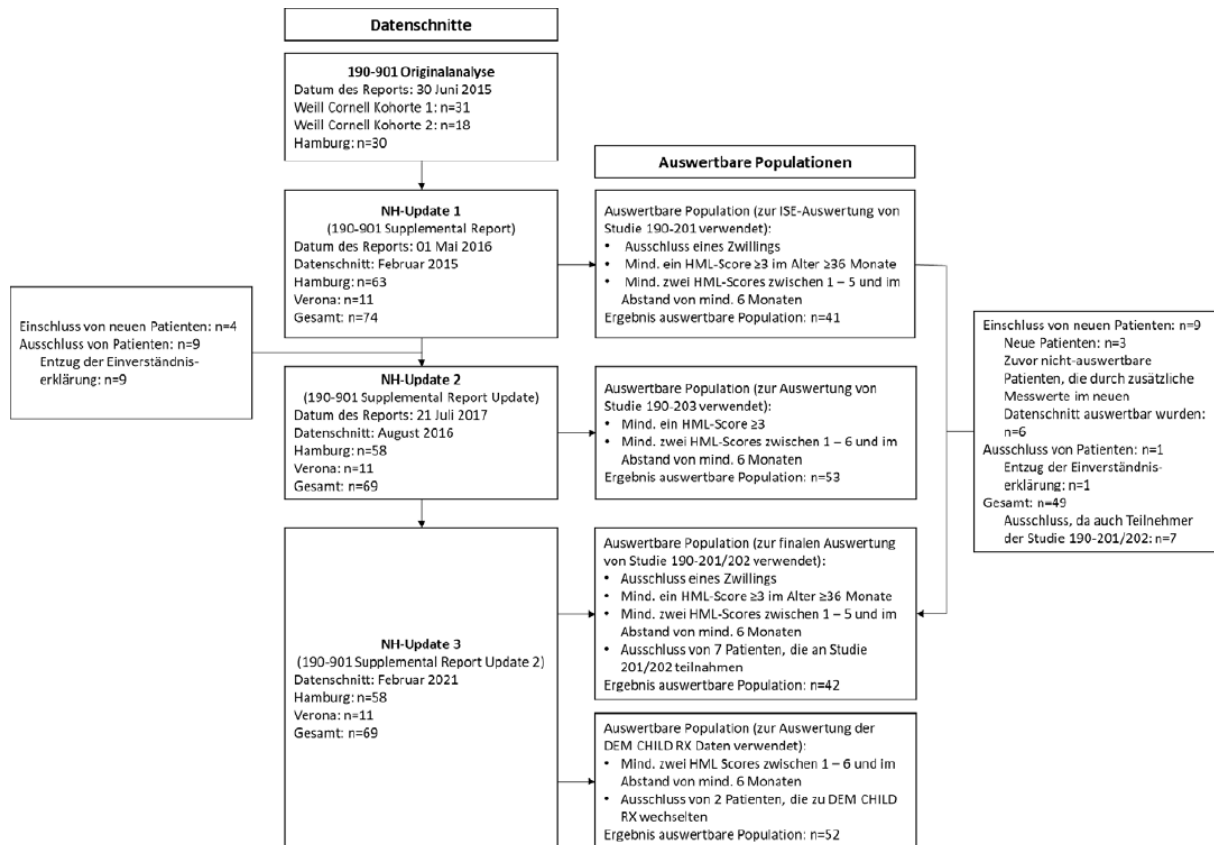


Abbildung 1: Patientenfluss der für die indirekten Vergleiche gebildeten Patientenpopulationen der Studie 190-901 aus dem DEM-CHILD-Register [5]

Von der gesamten Population von NH-Update 3 (N = 69) wechselten 7 Personen in die Studie 190-201/202 und 2 Personen begannen eine Behandlung mit Cerliponase alfa und wurden somit im DEM-CHILD-RX-Datensatz eingeschlossen. Keine Person der Kontrollpopulation von 190-901 NH-Update 2/3 wechselten in Studie 190-203. Nach Abschluss der Studien 190-201/202 und 190-203 wechselten jeweils 6 Personen von jeder Studie in die Registerstudie 190-504 (Abbildung 2).

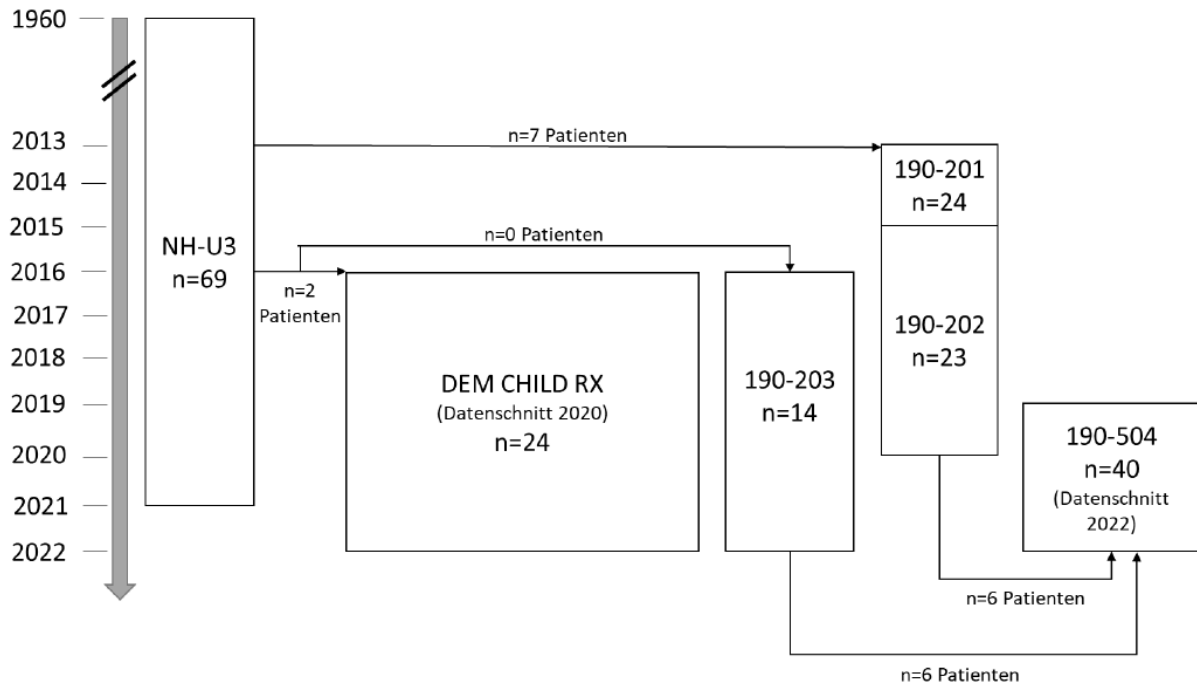


Abbildung 2: Patientenfluss zwischen den Studien und Datensätzen [5]

Charakterisierung der Studienpopulation 190-901 NH-Update 2/3
Tabelle 2: Patientencharakteristika der Studie 190-901 NH-Update 2/3

Studie 190-901 Patientencharakteristika	NH-Update 2/3¹⁾ N = 69
<i>Geburtsjahr, n (%)</i>	
1960–1969	1 (1)
1970–1979	3 (4)
1980–1989	2 (3)
1990–1999	25 (36)
2000–2009	29 (42)
2010–2019	9 (13)
<i>Alter (Jahre) bei Krankheitsbeginn</i>	
n	56
Mittelwert (SD)	2,9 (0,9)
Median (min; max)	3,0 (1,0; 5,8)
<i>Alter (Jahre) bei Diagnosestellung</i>	
n	69
Mittelwert (SD)	3,9 (2,3)
Median (min; max)	4,1 (0,0; 10,8)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
männlich	k. A.
weiblich	
<i>Genotyp, n (%)</i>	
c.622C>T und c.509-1G>C	12 (17)
c.622C>T, andere	34 (49)
c.509-1G>C, andere	11 (16)
andere	12 (17)
<i>HML-Score zu Baseline</i>	
Mittelwert (SD)	k. A.
Median (min; max)	

¹⁾ In 190-901 NH2 bzw. NH3 sind die gleichen Personen umfasst. Die Beobachtungszeit für 190-901 NH3 (Datenschnitt: Februar 2021) war länger als für die Patientenpopulation 190-901 NH2 (Datenschnitt: Dezember 2016).

Abkürzungen: HML: Hamburg Motor/Language; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung.

5.1.3 Beobachtungszeiten

Die medianen Beobachtungszeiten für die indirekten Vergleiche der Studien 190-201/202, 190-203 sowie der Registerstudie DEM CHILD RX und der zugehörigen externen Vergleiche vor und nach dem Matching sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Studien 190-201/202 und 190-901 NH3

In Tabelle 3 sind die medianen Beobachtungszeiten des indirekten Vergleichs der Studien 190-201/202 und 190-901 vor und nach dem Matching dargestellt. Die mediane Beobachtungsdauer ist für die Interventionsstudie länger als für die jeweiligen externen Kontrollen. Als Begründung gibt der pU eine unterschiedliche Definition von Baseline an. In der auswertbaren Population wurde Baseline gemäß dem pU als der erste HML-Wert < 6 in einem Alter ≥ 3 Jahren definiert, während bei der 1:1-Paarbildung das Alter bei Paarbildung als Baseline definiert wurde. Somit wurde für einige der gematchten Kontrollpersonen ein späterer HML-Wert als Baseline definiert und die Beobachtungsdauer ist dementsprechend kürzer.

Tabelle 3: Mediane Beobachtungszeiten der Studienpopulationen der Studien 190-201/202 und 190-901 NH-Update 3 für den indirekten Vergleich

Mediane Beobachtungszeiten in Wochen¹⁾	190-201/202²⁾ N = 23³⁾	190-901 NH-Update 3⁴⁾ N = 69⁵⁾
<i>ITT-Population / Alle Personen</i>		
n	23	60
Median (min; max)	311,4 (162,4; 324,1)	194,9 (0,0; 902,0)
<i>Auswertbare Population – naiver Vergleich⁶⁾</i>		
n	n. a.	42
Median (min; max)		273,8 (30,3; 902,0)
<i>1:1-Matching, 2-Kriterien⁷⁾</i>		
n	21	21
Median (min; max)	311,3 (162,4; 324,1)	168,1 (32,1; 312,1)
<i>1:1-Matching, 3-Kriterien⁸⁾</i>		
n	17	17
Median (min; max)	311,3 (162,4; 324,1)	184,1 (51,6; 312,1)

¹⁾ Die Beobachtungsdauer wurde ab Baseline bis zum letzten Messwert der ML-Skala in der Studie 190-201/202 erhoben. Innerhalb der auswertbaren Population 190-901 NH3 war Baseline definiert als der erste HML-Wert < 6 in einem Alter ≥ 3 Jahren, während bei der 1:1-Paarbildung das Alter bei Paarbildung als Baseline definiert wurde. Bei der gematchten Population der externen Kontrolle wird Baseline durch das Alter und den ML/HML-Wert zum Zeitpunkt des Matchings definiert. Generell sollte nach dem Matching die Beobachtungszeit für die externe Kontrolle nicht länger sein, als die gesamte Nachbeobachtungszeit der Interventionsstudie.

²⁾ Datenschnitt: 10.12.2020.

³⁾ ITT-Population.

⁴⁾ Datenschnitt: Februar 2021.

⁵⁾ Alle Personen der externen Kontrolle 190-901 NH3.

⁶⁾ 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.

⁷⁾ Folgende Kriterien waren für das 2-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.

⁸⁾ Folgende Kriterien waren für das 3-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C→T, c.509.1G→C).

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; HML: Hamburg Motor/Language; ML: Motor/Language; n. a.: nicht anwendbar.

Studien 190-203 und 190-901 NH2

In Tabelle 4 sind die medianen Beobachtungszeiten für den indirekten Vergleich der Interventionsstudie 190-203 und der externen Kontrolle 190-901 NH2 dargestellt. Beobachtungszeiten waren für 87 % der Population von 190-901 NH-Update 2 verfügbar.

Ähnlich wie beim indirekten Vergleich der Studien 190-201/202 und 190-901 NH3, war innerhalb der externen Kontrolle die Beobachtungsdauer der auswertbaren Population im Median 116 Wochen länger als in der gematchten Population nach 1:3-Matching (Median 168 Wochen). Dies ist darauf zurückzuführen, dass in der gematchten Population ggf. ein späterer HML-Wert als Baseline definiert wurde und die Beobachtungsdauer dementsprechend kürzer ist.

Obwohl ein älterer Datenschnitt für die Patientenpopulation 190-901 NH-Update 2 (August 2016; N = 69) im Gegensatz zur Patientenpopulation 190-901 NH-Update 3 (Februar 2021; N = 69) verwendet wurde, waren die medianen Beobachtungszeiten mit im Median ca. 190 Wochen vergleichbar. Gemäß pU ist dies darauf zurückzuführen, dass nur wenige Patientinnen und Patienten der externen Kontrolle nach dem Datenschnitt 2016 noch am Leben waren und teilweise nach

2017 aus der historischen Kontrolle ausschieden, da sie eine Behandlung mit Cerliponase alfa begonnen haben.

Tabelle 4: Mediane Beobachtungszeiten der Populationen der Studien 190-203 und 190-901 NH-Update 2 für den indirekten Vergleich

Mediane Beobachtungszeiten in Wochen¹⁾	190-203²⁾ N = 14³⁾	190-901 NH-Update 2⁴⁾ N = 69⁵⁾
<i>ITT-Population / Alle Personen</i>		
n	14	60
Median (min; max)	144,3 (60,6; 168,7)	190,4 (0,0; 902,0)
<i>Auswertbare Population – naiver Vergleich⁶⁾</i>		
n	n. a.	53
Median (min; max)		234,9 (30,3; 902,0)
<i>1:1-Matching, 3 Kriterien⁷⁾</i>		
n	12	29
Median (min; max)	144,3 (60,6; 168,7)	116,1 (28,1; 168,1)

¹⁾ Die Beobachtungsdauer wurde ab Baseline bis zum letzten Messwert der ML-Skala in Studie 190-203 erhoben. Für die auswertbare Population der externen Kontrolle wurde Baseline definiert als der erste HML-Wert ab dem Alter 0 Jahre. Bei der gematchten Population der externen Kontrolle wird Baseline durch das Alter und den ML/HML-Wert zum Zeitpunkt des Matchings definiert. Generell sollte nach dem Matching die Beobachtungszeit für die externe Kontrolle nicht länger sein, als die gesamte Nachbeobachtungszeit der Interventionsstudie.

²⁾ Interimsdatenschnitt: 26.04.2020.

³⁾ ITT-Population.

⁴⁾ Datenschnitt: August 2016.

⁵⁾ Alle Personen der externen Kontrolle 190-901 NH2.

⁶⁾ 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 ≥ 3 , mind. zwei HML Scores zwischen 1 und 6 und im Abstand von mind. 6 Monaten.

⁷⁾ Folgende Kriterien waren für das 3-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C→T, c.509.1G→C).

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; HML: Hamburg Motor/Language; ML: Motor/Language; n. a.: nicht anwendbar.

Studien DEM CHILD RX und 190-901 NH3

In Tabelle 5 sind die medianen Beobachtungszeiten für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX und 190-901 NH3 dargestellt. Es konnten keine Angaben zu der auswertbaren Population der Studie 190-901 NH3 identifiziert werden. Die mediane Beobachtungszeit der gematchten Population der Registerstudie DEM CHILD RX war geringfügig länger als in der externen Kontrolle. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in der gematchten Population ggf. ein späterer HML-Wert als Baseline definiert wurde und die Beobachtungsdauer dementsprechend kürzer ist.

Tabelle 5: Mediane Beobachtungszeiten der Studienpopulationen der Studien DEM CHILD RX und 190-901 NH-Update 3 für den indirekten Vergleich

Mediane Beobachtungszeiten in Wochen ¹⁾	DEM CHILD RX ²⁾ N = 24	190-901 NH-Update 3 ³⁾ N = 69
<i>Auswertbare Population – naiver Vergleich⁴⁾</i>		
n	24	k. A.
Median (min; max)	78,0 (22,4; 218,6)	
<i>1:1-Matching, 2 Kriterien⁵⁾</i>		
n	21	21
Median (min; max)	72,1 (22,4; 218,6)	60,0 (25,7; 201,4)

¹⁾ Eine Definition ab bzw. bis zu welchem Zeitpunkt die Patientinnen und Patienten der Registerstudie DEM CHILD RX, nachbeobachtet werden sollten, konnte nicht identifiziert werden. Die Beobachtungszeiten der externen Patientenpopulation 190-901 NH3 (N = 52) waren definiert ab Baseline bis zum letzten Messwert der ML-Skala. Bei der gematchten Population der externen Kontrolle wird Baseline durch das Alter und den ML/HML-Wert zum Zeitpunkt des Matchings definiert. Die Dauer der Nachbeobachtung der Kontrollpersonen sollte so lange wie möglich (mind. 6 Monate), aber nicht länger als das vollständige Follow-up der gepaarten Personen der Registerstudie DEM CHILD RX sein.

²⁾ Datenschnitt: Dezember 2020.

³⁾ Datenschnitt: Februar 2021.

⁴⁾ Die auswertbare Patientenpopulation der Studie 190-901 NH3 wurde für das Matching mit der Registerstudie DEM CHILD RX nach folgenden Filterkriterien gebildet: Mind. 2 HML-Scores zwischen 1 und 6 und im Abstand von mind. 6 Monaten, Ausschluss von Personen (2,9 %), die zu DEM CHILD RX wechselten.

⁵⁾ Folgende Kriterien waren für das 2-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.

⁶⁾ Folgende Kriterien waren für das 3-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline, gleiche Anzahl häufig vorkommender Allele (c.622C→T, c.509.1G→C).

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

5.1.4 Charakterisierung der Studienpopulationen

Die Charakterisierung der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich der Studien 190-201/202, 190-203, der Registerstudie DEM CHILD RX und die zugehörigen externen Vergleiche vor und nach dem Matching sind in Tabelle 6–8 dargestellt.

Es fehlen für alle externe Kontrollen Angaben zur Begleitmedikation bzw. supportiven Therapie, dem Alter beim ersten Auftreten von Krampfanfällen sowie zu Symptomen, ersten klinischen Anzeichen zu einer Diagnose führend oder Vorerkrankungen.

Studie 190-201/202 und 190-901 NH3

In Tabelle 6 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.

Vor und nach dem Matching konnten Imbalancen bei Geschlecht und Genotyp zwischen der Interventionsstudie und der externen Kontrolle beobachtet werden. In der Interventionsstudie wurden Personen ab einem Geburtsjahr von 2000 eingeschlossen, während ca. 50 % der Patientenpopulation der externen Kontrolle vor 2000 geboren war.

In der externen Kontrolle wurde nach dem Matching (N = 21) eine geringe schiefe Verteilung beim Alter zum Zeitpunkt der Diagnose beobachtet. Das mittlere Alter in der externen Kontrolle betrug ca. 4,1 Jahre, während der Median bei 4,8 Jahren lag. Zur Bildung der auswertbaren Population 190-901 NH3 (N = 42) war eines der Kriterien ein Alter ab 36 Monaten. Jedoch liegt der Minimalwert der auswertbaren Population mit 0 Jahren unter dem Mindestalter.

Bei keiner Person der auswertbaren Patientenpopulation 190-901 NH3 (N = 42) konnte ein HML-Wert von 6 ermittelt werden, während nach dem Matching ein HML-Wert von 6 bei 2 Personen (N = 21) beobachtet wurde. Zudem zeigen sich Imbalancen bei einem HML-Wert von 5 und 3 zwischen auswertbarer und gematchter Population sowie zwischen der auswertbaren Patientenpopulation 190-901 NH3 (N = 42) und der ITT-Population der Studie 190-201/202 (N = 21).

Gemäß pU lagen nicht für alle Patientinnen und Patienten von 190-901 NH-Update 2/3 (N = 69) Baseline-Werte vor. Für die auswertbaren Patientenpopulationen lagen mehrere Messwerte vor, die als Baseline definiert werden konnten. Die Auswahl erfolgte anhand der Einschlusskriterien der Studie 190-201/201 (HML-Score ≥ 3 , Alter ≥ 3 Jahre). Ziel war es einen Baseline-Wert als den ersten HML-Wert < 6 in einem Alter ≥ 3 Jahre zu definieren. Der HML-Wert in der auswertbaren Population (N = 42) war im Mittel um einen Punkt höher als in der ITT-Population der Studie 190-201/202 (N = 23).

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien 190-201/202 und 190-901 NH3 für den indirekten Vergleich

Charakterisierung der Studienpopulationen	Naiver Vergleich Auswertbare Population		1:1-Matching, 2 Kriterien ¹⁾	
	190-201/202 ²⁾ N = 23	190-901 NH3 ³⁾⁴⁾ N = 42	190-201/202 ²⁾ N = 21	190-901 NH3 ³⁾⁴⁾⁵⁾ N = 21
Geburtsjahr				
n	24 ⁶⁾	42	21	21
1960–1969, n (%)	0	1 (2)	0	1 (5)
1970–1979, n (%)	0	3 (7)	0	2 (10)
1980–1989, n (%)	0	2 (5)	0	1 (5)
1990–1999, n (%)	0	19 (45)	0	10 (48)
2000–2009, n (%)	13 (54)	16 (38)	10 (48)	7 (33)
2010–2019, n (%)	11 (46)	1 (2)	11 (52)	0 (0)
Alter (Jahre) zu Krankheitsbeginn				
n	23	41	21	21
Mittelwert (SD)	3,4 (1,1)	3,0 (0,8)	3,1 (0,8)	3,0 (0,7)
Median (min; max)	3,0 (2,5; 6,3)	3,0 (1,3; 4,5)	3,0 (2,5; 5,8)	3,0 (1,3; 4,0)
Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Diagnose				
n	24 ⁶⁾	42	21	21
Mittelwert (SD)	4,4 (1,1)	4,1 (2,2)	4,1 (0,8)	4,1 (2,3)
Median (min; max)	4,4 (2,7; 7,3)	4,4 (0,0; 9,8)	4,0 (2,7; 5,9)	4,8 (0,0; 7,8)
Alter (Jahre) zu 300mg-Baseline				
n	23	42	21	21
Mittelwert (SD)	4,8 (1,0)	4,0 (0,9)	4,6 (0,8)	4,6 (0,7)
Median (min; max)	4,8 (3,3; 7,2)	3,8 (3,0; 7,5)	k. A.	k. A.
Geschlecht, n (%)				
männlich	9 (39)	25 (60)	8 (38)	13 (62)
weiblich	14 (61)	17 (40)	13 (62)	8 (38)
M/HM-Score (0–3 Punkte) zu 300mg-Baseline				
n	23	k. A.	21	21
Mittelwert (SD)	2,0 (0,6)		2,0 (0,6)	2,0 (0,6)
Median (min; max)	2,0 (1,0; 3,0)		2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)

Charakterisierung der Studienpopulationen	Naiver Vergleich Auswertbare Population		1:1-Matching, 2 Kriterien ¹⁾	
	190-201/202 ²⁾ N = 23	190-901 NH3 ³⁾⁴⁾ N = 42	190-201/202 ²⁾ N = 21	190-901 NH3 ³⁾⁴⁾⁵⁾ N = 21
<i>L/HL-Score (0–3 Punkte) zu 300mg-Baseline</i>				
n	23	k. A.	21	21
Mittelwert (SD)	1,4 (0,7)		1,5 (0,8)	1,5 (0,9)
Median (min; max)	1,0 (0,0; 3,0)		1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 3,0)
<i>ML/HML-Score (0–6 Punkte) zu 300mg-Baseline</i>				
n	23	42	21	21
Mittelwert (SD)	3,5 (1,20)	4,5 (0,8)	3,5 (1,3)	3,5 (1,3)
Median (min; max)	3,0 (1,0; 6,0)	5,0 (2,0; 5,0)	3 (1,0; 6,0)	3 (1,0; 6,0)
<i>ML/HML-Score (0–6 Punkte) zu Baseline, n (%)</i>				
6	2 (9)	0 (0)	2 (10)	2 (10)
5	2 (9)	26 (62)	2 (10)	2 (10)
4	5 (17)	11 (26)	5 (24)	5 (24)
3	11(48)	4 (10)	9 (43)	9 (43)
2	2 (9)	1 (2)	2 (10)	2 (10)
1	1 (4)	0 (0)	1 (5)	1 (5)
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<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</i>				
n	24 ⁶⁾	42	21	21
c.622C>T, c.509-1G>C, n (%)	2 (8)	9 (21)	2 (10)	5 (24)
c.622C>T, andere, n (%)	9 (38)	17 (40)	9 (43)	9 (43)
c.509-1G>C, andere, n (%)	6 (25)	9 (21)	4 (19)	3 (14)
andere, n (%)	7 (29)	7 (17)	6 (29)	4 (19)

¹⁾ Folgende Kriterien waren für das 2-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.

²⁾ Datenschnitt: 10.12.2020.

³⁾ Datenschnitt: Februar 2021.

⁴⁾ 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.

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

⁶⁾ Angaben beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (N = 24).

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

Vor dem Matching konnten Imbalancen beim Genotyp zwischen der ITT-Population der Studie 190-203 (N = 14) und der externen Kontrolle 190-901 NH2 (N = 53) beobachtet werden. Nach dem Matching sind Imbalancen hinsichtlich des Geschlechts und des Genotyps zu beobachten. Es konnten keine Angaben zum Geschlecht der auswertbaren Population 190-901 NH2 identifiziert werden. In der Interventionsstudie wurden Personen ab einem Geburtsjahr von 2010 eingeschlossen, während ca. 90 % der Patientenpopulation der externen Kontrolle vor 2010 geboren war.

Es zeigen sich Imbalancen bezüglich des Alters zum Krankheitsbeginn und bei Diagnosestellung. In der Interventionsstudie konnte nur ein Unterschied von ca. 0,3 Jahren zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosestellung beobachtet werden, während dieser für die externe Kontrolle für die auswertbare und gematchte Population ca. 1 Jahr betrug. Die Patientinnen und Patienten der externen Kontrolle in beiden Populationen waren zu Krankheitsbeginn ca. 1 Jahr bzw. 2 Jahre zur Diagnosestellung älter als in der ITT- (N = 14) bzw. gematchten Population (N = 12) der Studie 190-203.

Für die auswertbare Patientenpopulation 190-901 NH2 (N = 53) wurde bei allen 53 Personen kein HML-Wert berichtet. Als Begründung gibt der pU an, dass aufgrund fehlender Vorgaben bei den Einschlusskriterien zum Mindestalter innerhalb von Studie 190-203 keine untere Altersgrenze als Einschlusskriterium definiert wurde und somit kein Startzeitpunkt und Baseline-Wert ausgewählt werden kann. Im Gegensatz dazu kann innerhalb des Matchings das Alter zum Zeitpunkt der Paarbildung mit der Interventionsstudie als Baseline definiert werden.

Tabelle 7: Charakteristika der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich der Patientenpopulationen der Studien 190-203 und 190-901 NH2

Charakteristika der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich	190-203 vs. 190-901 NH2 Auswertbare Population		190-203 vs. 190-901 NH2 1:3-Matching ¹⁾ , 3 Kriterien ²⁾	
	190-203 ³⁾ N = 14	190-901 NH2 ⁴⁾⁵⁾⁶⁾ N = 53	190-203 ³⁾ N = 12	190-901 NH2 ⁴⁾⁵⁾ N = 29
<i>Geburtsjahr, n (%)</i>				
1960–1969	0	1 (2)		1 (3)
1970–1979	0	3 (6)		1 (3)
1980–1989	0	2 (4)		2 (7)
1990–1999	0	20 (38)		13 (45)
2000–2009	0	23 (43)		10 (34)
2010–2019	14 (100)	4 (8)	12 (100)	2 (7)
<i>Alter (Jahre) zu Krankheitsbeginn</i>				
n	10	44	8	23
Mittelwert (SD)	2,1 (1,5)	2,9 (0,7)	1,7 (1,3)	2,9 (0,6)
Median (min; max)	2,1 (0,0; 4,7)	2,9 (1,0; 4,5)	1,7 (0,0; 3,5)	2,9 (1,5; 4,0)
<i>Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Diagnose</i>				
n	14	53	12	29
Mittelwert (SD)	1,8 (1,5)	3,9 (2,3)	1,4 (1,3)	3,8 (2,2)
Median (min; max)	1,4 (0,0; 4,6)	4,2 (0,0; 9,8)	1,3 (0,0; 3,9)	4,3 (0,0; 7,8)

Charakteristika der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich	190-203 vs. 190-901 NH2 Auswertbare Population		190-203 vs. 190-901 NH2 1:3-Matching ¹⁾ , 3 Kriterien ²⁾	
	190-203 ³⁾ N = 14	190-901 NH2 ⁴⁾⁵⁾⁶⁾ N = 53	190-203 ³⁾ N = 12	190-901 NH2 ⁴⁾⁵⁾ N = 29
<i>Alter (Monate) bei ersten Krampfanfällen</i>				
n	7	k. A.	5	11
Mittelwert (SD)	3,0 (0,5)		3,0 (0,5)	3,1 (0,3)
Median (min; max)	3,2 (2,5; 3,6)		3,2 (2,5; 3,6)	3,1 (2,5; 3,7)
<i>Alter (Jahre) zu Baseline</i>				
n	k. A.	k. A.	12	29
Mittelwert (SD)			2,7 (1,1)	2,7 (1,1)
Median (min; max)			2,5 (1,1; 4,5)	2,5 (1,1; 4,5)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
männlich	6 (43)	k. A.	4 (33)	15,3 (53)
weiblich	8 (57)		8 (67)	13,7 (47)
<i>ML/HML-Score (0–6 Punkte) zu Baseline</i>				
n	14	k. A.	12	29
Mittelwert (SD)	4,6 (1,7)		5,0 (1,4)	5,1 (1,3)
Median (min; max)	5,5 (1,0; 6,0)		6 (2,0; 6,0)	6 (2,0; 6,0)
<i>ML/HML-Score (0–6 Punkte) zu Baseline, n (%)</i>				
6	7 (50)	0	7 (58)	18 (62)
5	1 (7)	0	1 (8)	2 (7)
4	3 (21)	0	2 (17)	5 (17)
3	1 (7)	0	1 (8)	3 (10)
2	1 (7)	0	1 (8)	1 (3)
1	1 (7)	0	0	0
0	0 (0)	0	0	0
k. A.	0 (0)	53 (100)	0 (0)	0 (0)
<i>M/HM-Score (0–3 Punkte) zu Baseline</i>				
n	14	k. A.	12	29
Mittelwert (SD)	2,3 (0,8)		2,4 (0,8)	2,6 (0,5)
Median (min; max)	2,5 (1,0; 3,0)		3,0 (1,0; 3,0)	3,0 (1,0; 3,0)
<i>L/HL-Score (0–3 Punkte) zu Baseline</i>				
n	14	k. A.	12	29
Mittelwert (SD)	2,4 (0,9)		2,6 (0,7)	2,4 (0,9)
Median (min; max)	3,0 (0,0; 3,0)		3,0 (1,0; 3,0)	3,0 (0,0; 3,0)
<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)

Charakteristika der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich	190-203 vs. 190-901 NH2 Auswertbare Population		190-203 vs. 190-901 NH2 1:3-Matching ¹⁾ , 3 Kriterien ²⁾	
	190-203 ³⁾ N = 14	190-901 NH2 ⁴⁾⁵⁾⁶⁾ N = 53	190-203 ³⁾ N = 12	190-901 NH2 ⁴⁾⁵⁾ N = 29
<i>Genotyp, n (%)</i>				
c.622C>T, c.509-1G>C	1 (7)	10 (19)	1 (8)	7 (24)
c.622C>T, andere	6 (43)	25 (47)	6 (50)	14 (48)
c.509-1G>C, andere	5 (36)	10 (19)	4 (33)	6 (21)
andere	2 (14)	8 (15)	1 (8)	2 (7)
<i>Region, n (%)</i>				
Deutschland	k. A.	k. A.	10 (83)	27,8 (96)
Italien			0 (0)	1,2 (4)
USA			2 (17)	0 (0)
Mindestens eine Vorerkrankung	14 (100)			
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)			

¹⁾ 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).

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

³⁾ Interimsdatenschnitt: 26.04.2020.

⁴⁾ Datenschnitt: August 2016.

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

⁶⁾ 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 ≥ 3 , mind. zwei HML Scores zwischen 1 und 6 und im Abstand von mind. 6 Monaten.

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.

Registerstudie DEM CHILD RX und 190-901 NH3

In Tabelle 8 sind die Charakteristika der Registerstudie DEM CHILD RX und 190-901 NH3 vor und nach dem Matching beschrieben.

Vor und nach dem Matching konnten Imbalancen beim Auftreten erster Symptome, nach dem Matching hinsichtlich des Geschlechts und des Genotyps beobachtet werden. Für die auswertbare Patientenpopulation 190-901 NH3 (N = 52) wurde bei allen Personen kein HML-Wert berichtet. Als Begründung gibt der pU, wie für die auswertbare Patientenpopulation 190-901 NH2 (N = 53), fehlende Vorgaben bei den Einschlusskriterien zum Mindestalter an.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen der Registerstudie DEM CHILD RX und 190-901 NH3 für den indirekten Vergleich

Charakterisierung der Studienpopulationen	Naiver Vergleich Auswertbare Population		1:1-Matching, 2 Kriterien ¹⁾	
	DEM CHILD RX ²⁾ N = 24	190-901 NH3 ³⁾⁴⁾ N = 52	DEM CHILD RX ²⁾ N = 21	190-901 NH3 ³⁾⁴⁾ N = 21
<i>Geburtsjahr, n (%)</i>				
1960–1969		1 (2)	0	1 (5)
1970–1979		3 (6)	0	1 (5)
1980–1989		2 (4)	0	2 (10)
1990–1999		20 (38)	0	9 (43)
2000–2009	2 (8)	23 (44)	1 (5)	8 (43)
2010–2019	22 (92)	3 (6)	20 (95)	0 (0)
<i>Alter (Jahre) zu Krankheitsbeginn</i>				
n	23	51	20	21
Mittelwert (SD)	3,4 (0,9)	2,9 (0,8)	3,4 (0,8)	3,0 (0,8)
Median (min; max)	3,3 (2,0; 6,0)	2,9 (1,0; 4,5)	3,3 (2,1; 6,0)	3,0 (1,3; 4,4)
<i>Alter (Jahre) zum Zeitpunkt der Diagnose</i>				
n	24	52	21	17
Mittelwert (SD)	4,4 (2,1)	4,1 (2,1)	4,2 (2,0)	4,2 (2,5)
Median (min; max)	4,2 (0,2; 9,5)	4,3 (0,0; 9,8)	3,9 (0,2; 8,8)	4,8 (2,9; 9,8)
<i>Geschlecht, n (%)</i>				
männlich	10 (42)	27 (52)	10 (48)	16 (76)
weiblich	14 (58)	25 (48)	11 (52)	5 (24)
<i>HML-Score (0–6 Punkte) zu Baseline</i>				
n	24	k. A.	21	k. A.
Mittelwert (SD)	3,9 (1,6)		3,9 (1,6)	
Median (min; max)	4,0 (1,0; 6,0)		4,0 (1,0; 6,0)	
<i>HL-Score (0–3 Punkte) zu Baseline</i>				
n	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)				
Median (min; max)				
<i>HM-Score (0–3 Punkte) zu Baseline</i>				
n	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)				
Median (min; max)				
<i>ML/HML-Score (0–6 Punkte) zu Baseline, n (%)</i>				
6	6 (25)	0	5 (24)	5 (24)
5	2 (8)	0	2 (10)	2 (10)
4	7 (29)	0	6 (29)	6 (29)
3	3 (13)	0	3 (14)	3 (14)
2	5 (21)	0	4 (19)	4 (19)
1	1 (4)	0	1 (5)	1 (5)
0	0	0	0	0
k. A.	0 (0)	52 (100)	0 (0)	0 (0)

Charakterisierung der Studienpopulationen	Naiver Vergleich Auswertbare Population		1:1-Matching, 2 Kriterien ¹⁾	
	DEM CHILD RX ²⁾ N = 24	190-901 NH3 ³⁾⁴⁾ N = 52	DEM CHILD RX ²⁾ N = 21	190-901 NH3 ³⁾⁴⁾ N = 21
<i>MLVS/HMLVS-Score (0–12 Punkte) zu Baseline</i>				
n	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)				
Median (min; max)				
<i>Genotyp, n (%)</i>				
c.622C>T c.509-1G>C	3 (13)	10 (19)	3 (14)	4 (19)
c.622C>T oder andere	13 (54)	25 (48)	13 (62)	9 (43)
c.509-1G>C oder andere	3 (13)	9 (17)	2 (10)	5 (24)
andere	5 (21)	8 (15)	3 (14)	3 (14)
<i>Phänotyp</i>				
atypisch	4 (17)	0 (0)	3 (14)	0
präsymptomatisch	1 (4)	0 (0)	1 (5)	0
charakteristisch	19 (79)	0 (0)	17 (81)	0
nicht verfügbar	0 (0)	52 (100)	0	21 (100)
<i>Auftreten erster Symptome</i>				
Verhaltensauffälligkeiten	1 (4)	11 (21)	1 (5)	4 (19)
Demenz	1 (4)	2 (4)	1 (5)	1 (5)
Sprachschwierigkeiten	16 (67)	29 (56)	13 (62)	9 (43)
Lernschwierigkeiten	1 (4)	2 (4)	1 (5)	1 (5)
Motorische Schwierigkeiten	4 (17)	22 (42)	4 (19)	8 (38)
Krampfanfälle	19 (79)	31 (60)	17 (81)	13 (62)
Sehverlust	0	2 (4)	0	1 (5)
unbekannt	0	3 (6)	0	1 (5)
nicht verfügbar	1 (4)	1 (2)	1 (5)	0

¹⁾ Folgende Kriterien waren für das 2-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.

²⁾ Datenschnitt: Dezember 2020.

³⁾ Datenschnitt: Februar 2021.

⁴⁾ Folgende Filterkriterien für die Bildung der auswertbaren Patientenpopulation waren definiert: Mind. 2 HML-Scores zwischen 1 und 6 und im Abstand von mind. 6 Monaten; Ausschluss von 2 Personen (2,9 %), die zu DEM CHILD RX wechselten.

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

5.2 Mortalität

Registerstudie DEM CHILD RX und 190-901 NH3

Aufgrund der Beauftragung des Unterausschusses Arzneimittel werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX und der externen Kontrolle 190-901 NH3 im vorliegenden Amendment dargestellt. Es wurden Ergebnisse für den indirekten Vergleich ohne Brückenkompator ohne Matching (naiver Vergleich) vorgelegt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 9 dargestellt.

Es sind 48 % der Patientinnen und Patienten der externen Kontrolle verstorben, während in der Registerstudie DEM CHILD RX keine Todesfälle beobachtet wurden. Die Auswertung zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention ($p = 0,017$). Es konnten keine Sensitivitätsanalysen identifiziert werden.

Tabelle 9: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ für den naiven indirekten Vergleich ohne Matching der Registerstudie DEM CHILD RX mit der externen Kontrolle 190-90 NH3

Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“	Naiver Vergleich ¹⁾	
	DEM CHILD RX ²⁾ N = 24	190-901 NH3 ³⁾ N = 52 ³⁾
Versterben ⁴⁾ , n (%)	0 (0)	25 (48)
Zensierungen ⁵⁾ , n (%)	100 (0)	27 (52)
Mediane Beobachtungsdauer, in Wochen ⁶⁾	78,0 (22,4; 218,6)	k. A.
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI], in Jahren	n. e.	10,4 [9,9; 12,2]
Hazard Ratio [95%-KI] ⁷⁾ p-Wert ⁸⁾		n. a. ⁹⁾ 0,017

¹⁾ Es liegen nur Daten für einen naiven indirekten Vergleich ohne Matching vor.

²⁾ Datenschnitt: Dezember 2020.

³⁾ Datenschnitt: Februar 2021.

⁴⁾ Gemäß Modul 4 wurde das Gesamtüberleben von Geburt bis zum Tod erhoben.

⁵⁾ Zeit von der Geburt bis zum Tod (Ereignis) oder bis zum Zeitpunkt der letzten CLN2-Bewertung (zensiert).

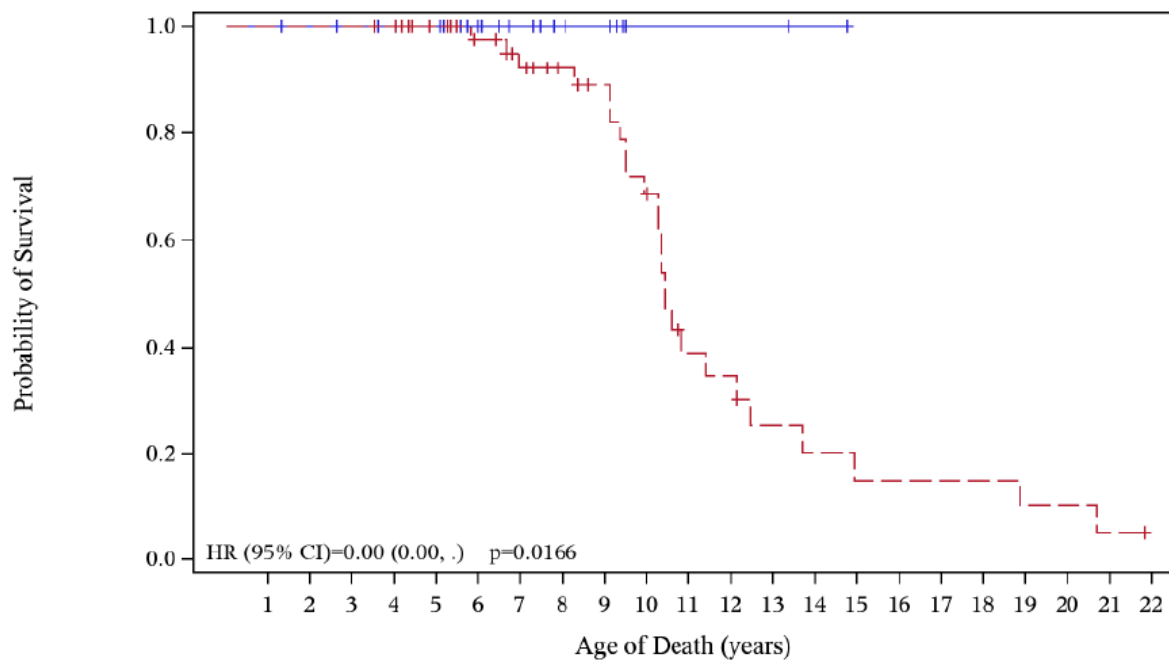
⁶⁾ Die Angaben beziehen sich auf die Beobachtungszeit der in die Registerstudie DEM CHILD RX eingeschlossenen Personen. Für die gematchte Patientenpopulation der Studie 190-901 NH3 wurde die längste Nachbeobachtungszeit gewählt, die kleiner oder gleich der Nachbeobachtungsdauer der gematchten Patientenpopulation der Studie DEM CHILD RX ist.

⁷⁾ Berechnung des Hazard Ratio erfolgte anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modell, adjustiert nach ML/HML-Wert, Alter jeweils zu Baseline, Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht.

⁸⁾ Während für den indirekten Vergleich der Interventionsstudie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 zur Berechnung des p-Werts der Likelihood-Test des Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet wurde, fehlen hierzu Angaben für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX. Statistische Analysen erfolgten gemäß Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Proportional-Hazard-Modell.

⁹⁾ In der Registerstudie ist während der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten. Daher lässt sich kein adäquates Hazard Ratio ermitteln.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; HML: Hamburg Motor/Language; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; n. a.: nicht anwendbar; n. e.: nicht erreicht.



Population	DEMCHILD-RX	DEMCHILD-NH
DEMCHILD-RX	24 23 22 21 21 14 11 7 6 2 2 2 2 1 0	
DEMCHILD-NH		52 52 52 51 45 38 33 29 26 20 9 8 5 4 3 3 3 3 2 2 1 0

Abbildung 3: Überlebenszeit-Analyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“: Registerstudie (DEMCHILD RX, N = 23) vs. externe Kontrolle (190-901 NH3, N = 52), naiver Vergleich ohne Matching [9]

5.3 Morbidität

5.3.1 ML/HML-Skala

Zeit bis zur Krankheitsprogression

Registerstudie DEM CHILD RX und 190-901 NH3

Für die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator der Registerstudie DEM CHILD RX mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 wurde die Zeit bis zur Krankheitsprogression ausgewertet, definiert als die Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von ≥ 2 Punkten auf der 6-Punkte-ML/HML-Skala oder eine Reduktion des ML/HML-Scores auf einen Wert von 0. Ein Ereignis wird definiert als ein irreversibler Verlust von ≥ 2 Punkten, der sich im Verlauf der Studie nicht wieder verbessert, oder ein irreversibler Abfall der ML/HML-Skala auf 0 Punkte. Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention beobachtet werden (HR: 0,08 (95%-KI: [0,02; 0,28]); $p < 0,0001$). Sensitivitätsanalysen wurden nicht vorgelegt.

Tabelle 10: Ergebnisse zu „Zeit bis zur Krankheitsprogression“ gemessen mittels ML/HML-Skala (0–6 Punkte) für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 nach 1:1-Matching (2 Kriterien)

Zeit bis zur Krankheitsprogression	1:1-Matching, 2 Kriterien ¹⁾	
	DEM CHILD RX N = 21 ²⁾³⁾	190-901 NH3 N = 21 ³⁾⁴⁾
Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von ≥ 2 Punkten auf der ML/HML-Skala oder eine Reduktion des ML-Scores auf einen Wert von 0		
Ereignis ⁵⁾ , n (%)	6 (28)	13 (62)
Zensierungen ⁵⁾ , n (%)	14 (67)	4 (19)
Mediane Beobachtungsdauer ⁶⁾	72,1 (22,4; 218,6)	60,0 (25,7; 201,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI], in Monaten	25 [20; n. e.]	11 [8; 18]
Hazard Ratio [95%-KI] ⁷⁾ p-Wert ⁸⁾	0,08 [0,02; 0,28] < 0,0001	

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

²⁾ Datenschnitt: 10.12.2020.

³⁾ Baseline war definiert für die Registerstudie DEM CHILD RX als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa 300 mg und für die externe Kontrolle 190-901 NH3 als das Alter, zu dem das Matching stattfand.

⁴⁾ Datenschnitt: Februar 2021.

⁵⁾ Die Benennung der Ereignisse und Zensierungen wurden 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.

⁶⁾ Es werden die Beobachtungszeiten der gematchten Population angegeben. Die Dauer der Nachbeobachtung der Kontrollpersonen sollte so lange wie möglich (mind. 6 Monate), aber nicht länger als das vollständige Follow-up der gepaarten Personen des Registers DEM CHILD RX sein.

⁷⁾ Hazard Ratio und Konfidenzintervall wurden gemäß Präspezifikation anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modell berechnet, adjustiert nach HML-Wert, Alter jeweils zu Baseline, Genotyp (gemeinsame Allele) und Geschlecht.

⁸⁾ Während für den indirekten Vergleich der Interventionsstudie 190-201/202 mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 zur Berechnung des p-Werts der Likelihood-Test des Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet wurde, fehlen hierzu Angaben für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX. Statistische Analysen erfolgten gemäß Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Proportional-Hazard-Modell.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; HML: Hamburg Motor/Language; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; n. e.: nicht erreicht.

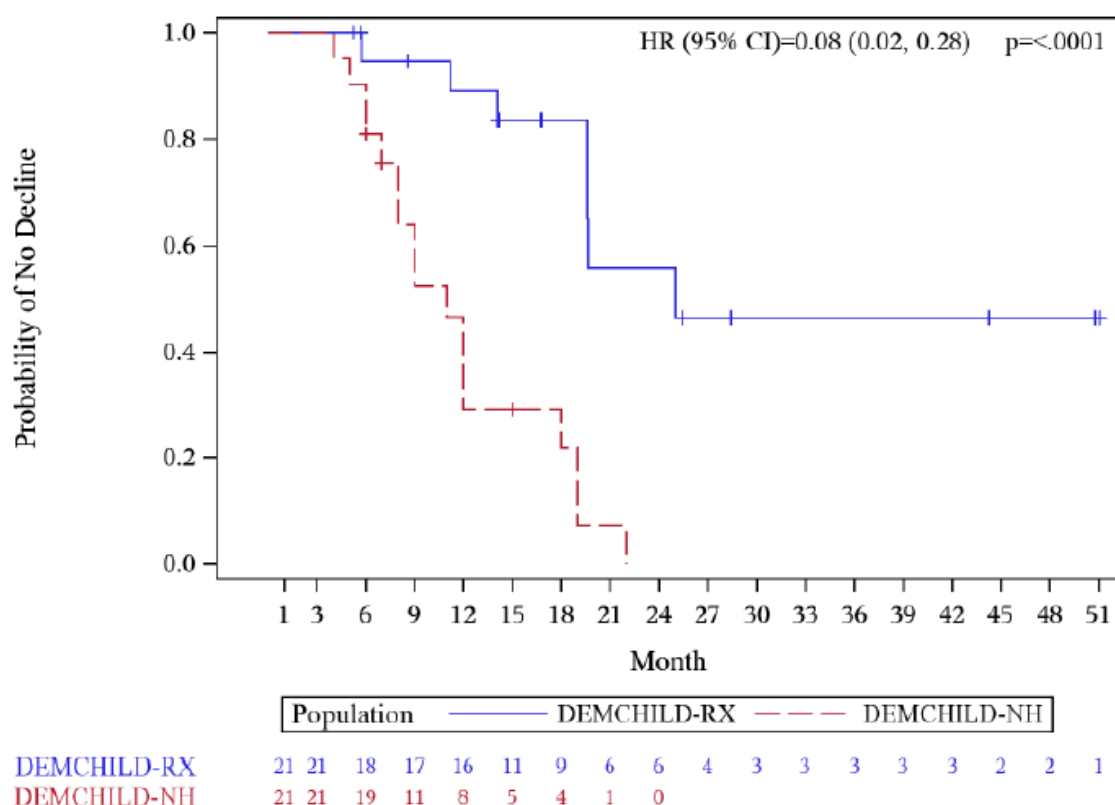


Abbildung 4: Überlebenszeit-Analyse der Krankheitsprogression gemessen mittels 6-Punkte-ML/HML-Skala (irreversible Abnahme um ≥ 2 Punkte oder Wert von 0): Cerliponase alfa (DEM CHILD RX, n = 21) vs. externe Kontrolle (190-901 NH-Update 3, n = 21) nach 1:1-Paarbildung (2-Kriterien-Matching) [9]

Progressionsrate

Registerstudie DEM CHILD RX und 190-901 NH3

Die Progressionsrate der Erkrankung wird gemessen anhand des Punkterlusts 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.

Die Analyse der Progressionsrate war a priori für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator für das 1:1-Matching (2 Kriterien) vorgesehen. Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention beobachtet werden.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Progressionsrate gemessen mittels ML/HML-Skala (0–6 Punkte) für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX mit der externen Kontrolle 190-901 NH3

Progressionsrate gemessen mittels ML/HML-Skala	1:1-Matching, 2 Kriterien ¹⁾	
	DEM CHILD RX N = 21 ²⁾³⁾	190-901 NH3 N = 21 ³⁾⁴⁾
Progressionsrate (Punkte / 48 Wochen)⁵⁾		
n	21	21
Mittelwert (SD)	0,5 (0,4)	1,9 (1,5)
Median (min; max)	0,4 (0,0; 1,3)	1,7 (0,0; 5,6)
Differenz (190-901 – DEM CHILD RX) [95%-KI] p-Wert ⁶⁾	1,42 [0,74; 2,10] 0,0003	

¹⁾ Folgende Kriterien waren für das 2-Kriterien-Matching definiert: Gleicher ML/HML-Score, Altersunterschied ≤ 12 Monate jeweils zu Baseline.

²⁾ Datenschnitt: Dezember 2020.

³⁾ Baseline war für die Registerstudie DEM CHILD RX definiert als letzter Wert vor der ersten Infusion Cerliponase alfa 300 mg und für die externe Kontrolle 190-901 NH3 das Alter, zu dem das Matching stattfand.

⁴⁾ Datenschnitt: Februar 2021.

⁵⁾ 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.

⁶⁾ Zweiseitiger t-Test.

Abkürzungen: CLN2: Ceroid-Lipofuszinose Typ 2; HML: Hamburg Motor/Language; KI: Konfidenzintervall; ML: Motor/Language; SD: Standardabweichung.

6 Zusammenfassung

Studien- und Patientencharakteristika des indirekten Vergleichs

Das DEM-CHILD-Register erfasst Personen mit einer CLN2-Erkrankung. Es wurden sowohl mit Cerliponase alfa behandelte als auch unbehandelte Personen in 2 Studienzentren erfasst: Hamburg und Verona. Gemäß pU stellt das Register das einzige in dieser Indikation dar, bei denen die Patientinnen und Patienten über einen längeren Zeitraum hinweg beobachtet wurden. Seit der Markteinführung von Cerliponase alfa im Jahr 2017 haben nahezu alle noch lebenden CLN2-Patientinnen und -Patienten des DEM-CHILD-Registers Cerliponase alfa erhalten.

In der Patientenpopulation DEM CHILD RX (Datenschnitt: Dezember 2020) sind Patientinnen und Patienten mitumfasst, die in Deutschland nach Marktzulassung Cerliponase alfa erhalten haben und mindestens 2 HML-Messungen im Abstand von 6 Monate aufweisen (N = 24). Zum Datenschnitt im Dezember 2020 haben zudem 5 Personen eine Therapie mit dem Wirkstoff erhalten, jedoch lagen von weniger als 6 Monaten Follow-up-Daten vor und Ergebnisse zu den insgesamt 29 Personen wurden nicht vorgelegt.

In die Studie 190-901 wurden Personen aus dem DEM-CHILD-Register eingeschlossen, die nicht mit Cerliponase alfa behandelt wurden. Es wurden hieraus die Patientenpopulation 190-901 NH-Update 2/3 für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator für die Studien 190-201/202, 190-203 und DEM CHILD RX gebildet.

Patientencharakteristika der Interventions-/Registerstudien und der externen Kontrollen 190-901

Der pU hat Daten zu den Patientencharakteristika nachgereicht, u. a. zu den Geburtsjahren und dem HML-Score zu Baseline für die externen Kontrollen und den Beobachtungszeiten für die Interventionsstudien bzw. Registerstudie und die zugehörigen externen Kontrollen vor und nach dem Matching.

Es liegen keine Informationen zu früheren Therapien, Begleittherapien oder Vorerkrankungen (mit Ausnahme für die ITT-Population der Studie 190-203 (N = 14)) vor. In den externen Kontrollen wurden > 50 % Personen mit Geburtsjahr < 2000 eingeschlossen, während in den Interventionsstudien und der Registerstudie DEM CHILD RX Personen mit Geburtsjahren ab 2000 mitumfasst sind. Zeitlich historische Änderungen von Behandlungs- und Diagnostikkriterien können einen Einfluss auf die Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs haben. Da diesbezüglich keine Daten vorliegen, kann eine abschließende Beurteilung nicht vorgenommen werden.

Vor dem Matching konnten Imbalancen, mit Ausnahme des indirekten Vergleichs zur Registerstudie DEM CHILD RX, beim Genotyp beobachtet werden sowie zusätzlich vor dem Matching beim Geschlecht für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 und 190-901 NH3. Nach dem Matching sind Imbalancen hinsichtlich des Geschlechts und beim Genotyp für den indirekten Vergleich der Studien 190-201/202, 190-203 und DEM CHILD RX zu beobachten. Zudem konnten Imbalancen vor und nach dem Matching für den indirekten Vergleich der Registerstudie DEM CHILD RX bezüglich des Auftretens erster Symptome („Sprachschwierigkeiten“, „Motorische Schwierigkeiten“, „Krampfanfälle“) beobachtet werden.

Die Patientinnen und Patienten der externen Kontrolle 190-901 NH2 waren vor (N = 53) und nach dem Matching (N = 29) zu Krankheitsbeginn und Diagnosestellung ca. 1–2 Jahre älter als in der ITT- (N = 14) bzw. gematchten Population der Studie 190-203 (N = 12). Anders als in der externen Kontrolle wurde die Diagnose ca. 0,3 Jahre vor Eintritt der Krankheitssymptome in der Interventionsstudie festgestellt. In der Interventionsstudie 190-203 sollten zudem asymptomatische Personen bereits behandelt werden. Da es sich um eine progrediente Erkrankung handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Personen der externen Kontrolle selektiv bereits zu

Baseline, im Vergleich zur Interventionsstudie, in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befanden, das nicht allein durch den ML/HML-Score abgebildet wird und die Ergebnisse damit zugunsten von Cerliponase verzerrt sein könnten.

Es werden Angaben gemacht zum HML-Score zu Baseline für die auswertbare Patientenpopulation 190-901 NH3 (N = 42) sowie die gematchte Population (N = 21) für den indirekten Vergleich zu Studie 190-201/202 (Tabelle 6). Vor dem Matching wurde bei keiner Person der auswertbaren Patientenpopulation 190-190 NH3 (N = 42) ein HML-Score von 6 beobachtet, während nach dem Matching mit 2 Kriterien (N = 21) bei 2 Personen der maximale HML-Score erreicht wurde. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, inwieweit eine Verbesserung des Scores bei der unbehandelten Patientenkohorte im weiteren Krankheitsverlauf möglich sei. Auch finden sich Imbalancen zwischen der auswertbaren Patientenpopulation (N = 42) und der gematchten Population (N = 21) beim HML-Score von 3 (Unterschied ca. 50 %) und 5 (Unterschied ca. 30 %). Es wird zudem ein Minimalwert der auswertbaren Population mit 0 Jahren angegeben, der unter dem Mindestalter des Einschlusskriteriums „Alter ab 36 Monaten“ liegt. In der auswertbaren Patientenpopulation (N = 42) ist der HML-Score im Mittel um einen Punkt höher als in der ITT-Population der Studie 190-201/202 (N = 21).

Für die auswertbaren Patientenpopulationen 190-901 NH3 (N = 52) bzw. 190-901 NH2 (N = 53) wurde bei allen 53 Personen kein HML-Wert berichtet, da gemäß pU, anders als in Studie 190-201/202, bei diesen Studien keine untere Altersgrenze als Einschlusskriterium definiert wurde, weshalb kein Startzeitpunkt und somit Baseline-Wert ausgewählt werden kann. Im Gegensatz dazu könne innerhalb des Matchings das Alter zum Zeitpunkt der Paarbildung mit der Interventionsstudie als Baseline definiert werden. Eine Überprüfung der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika der auswertbaren mit den gematchten Populationen ist daher nicht möglich.

Ergebnisse zum indirekten Vergleich

Gesamtüberleben

Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen der Registerstudie DEM CHILD RX und 190-901 NH3 wurde für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ eine Auswertung ohne Matching (naiver Vergleich) vorgelegt. Anders als für den indirekten Vergleich der Studie 190-201/202 und 190-901 NH3 wird nicht die Zeit ab Baseline, sondern die Zeit von der Geburt bis zum Tod (Ereignis) oder bis zum Zeitpunkt der letzten CLN2-Bewertung (zensiert) zugrunde gelegt. Es sind 48 % der Patientinnen und Patienten der externen Kontrolle verstorben, während in der Registerstudie DEM CHILD RX keine Todesfälle beobachtet wurden. Die Auswertung zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention ($p = 0,017$). Es konnten keine Sensitivitätsanalysen identifiziert werden.

Die mediane Beobachtungszeit in der DEM-CHILD-RX-Patientenpopulation (N = 24) beträgt 78,0 Wochen (min; max: 22,4; 218,6); für die externe Patientenpopulation 190-901 NH3 (N = 52) konnten keine Informationen zu den medianen Beobachtungszeiten identifiziert werden. Da jedoch erst zum Matching eine Anpassung der Beobachtungszeiten der externen Kontrolle zu der Interventions-/Registerstudie vorgenommen wurde, wird von einer längeren Beobachtungszeit in der externen Kontrolle ausgegangen. Gemäß der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 3) wurden bereits vor dem ersten Ereignis in der externen Kontrolle ca. 8–10 Personen (33–42 %) aus der Registerstudie DEM CHILD RX (N = 24) zensiert. Es ist unklar, ob dies allein aufgrund des Datenschnitts (Dezember 2020) bedingt ist oder ob eine Zensierung aus anderen Gründen vorgenommen wurde. Zudem wurden bspw. keine Angaben zum ML/HML-Score zu Baseline der auswertbaren Population vorgelegt, sodass nicht abschließend beurteilbar ist, inwiefern sich das Krankheitsstadium, gemessen mittels ML/HML-Score, zwischen Registerstudie DEM CHILD RX und der externen Kontrolle unterscheiden. Es wurde nur ein naiver indirekter Vergleich ohne Matching

vorgelegt. Aufgrund dieser Limitationen kann eine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten der Intervention nicht ausgeschlossen werden. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden nicht vorgelegt.

Zeit bis zur Krankheitsprogression

Für die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator der Registerstudie DEM CHILD RX mit der externen Kontrolle 190-901 NH3 wurde die Zeit bis zur Krankheitsprogression ausgewertet, definiert als die Zeit bis zu einem irreversiblen Verlust von ≥ 2 Punkten auf der 6-Punkte-ML/HML-Skala oder eine Reduktion des ML/HML-Scores auf einen Wert von 0.

Es liegen Ergebnisse für den indirekten Vergleich nach 1:1-Matching mit 2 Kriterien vor. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention (HR: 0,08 (95%-KI: [0,02; 0,28]); $p < 0,0001$). Es wurden jedoch keine Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse vorgelegt.

Progressionsrate

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. Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention beobachtet. Die Differenz betrug 1,42 (95%-KI: [0,74; 2,10]); $p = 0,0003$. Es wurden jedoch keine Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse vorgelegt.

Referenzen

1. **BioMarin.** Additional baseline characteristics of the evaluable NH-U3 population [unveröffentlicht]. 2017.
2. **BioMarin.** Evaluable population changes [unveröffentlicht]. 2017.
3. **BioMarin.** Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität bei CLN2-Krankheit [unveröffentlicht]. 2015.
4. **BioMarin.** Length of follow-up from baseline to last ML assessment [unveröffentlicht]. 2022.
5. **BioMarin.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Cerliponase alfa (Brineura) [unveröffentlicht]. 25.10.2022.
6. **BioMarin.** Summary of baseline characteristics [unveröffentlicht]. 2022.
7. **BioMarin.** A treatment-oriented research project of ncl disorders as a major cause of dementia in childhood; DEM CHILD RX, Datenschnitt 2020 [unveröffentlicht]. TLG 2022.
8. **BioMarin.** A treatment-oriented research project of ncl disorders as a major cause of dementia in childhood; DEM CHILD RX, statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2022.
9. **Biomarin International.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Cerliponase alfa, Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 [unveröffentlicht]. 30.06.2022.
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); clinical study report [unveröffentlicht]. 10.09.2021.
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. **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 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cerliponase alfa (Neubewertung nach Fristablauf: Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 11.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5866/2022-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cerliponase-alfa_D-849.pdf.