

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alipogentiparvovec (Glybera[®])

Chiesi GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.10.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CT	Clinical Trial
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EG	Europäische Gemeinschaft
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
gc	Genomkopie (<i>genome copy</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
kg	Körpergewicht in Kilogramm
LPL	Lipoproteinlipase
LPLD	Lipoproteinlipasedefizienz
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Chiesi GmbH
Anschrift:	Gasstraße 6, 22761 Hamburg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Roland Hendlmeier
Position:	Direktor Corporate Affairs
Adresse:	Gasstrasse 6
Telefon:	040 89724220
Fax:	040 89724112
E-Mail:	r.hendlmeier@chiesi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	uniQure biopharma B.V.
Anschrift:	Meibergdreef 61 1105 BA Amsterdam, Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Alipogentiparvovec
Handelsname:	Glybera [®] 3×10^{12} Genomkopien/ml Injektionslösung
ATC-Code:	C10AX10

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Alipogentiparvovec ist die Kombination einer rekombinant exprimierten replikationsdefizienten Adeno-assoziierten Virushülle und einer darin verpackten Expressionskassette, die das Gen für die therapeutisch wirksame LPL (humane Genvariante LPL^{S447X}) enthält. Das Therapeutikum wurde entwickelt, um die humane LPL-Genvariante in menschliche Myozyten einzuschleusen und funktionsfähige LPL zu exprimieren.

Nach der intramuskulären Injektion wird der Vektor in die Muskelzelle über Endozytose aufgenommen.

Nachdem die Viruspartikel die Muskelzellen erfolgreich transduziert haben, werden sie mittels der Endosomen durch das Zytoplasma zum Zellkern transportiert. Im Zellkern erfolgt die Freisetzung der Expressionskassette.

Für die Integration der natürlichen Adeno-assoziierten Virus (AAV) DNA in die chromosomale DNA der Wirtszelle, ist ein Virus-eigenes Protein (Rep Protein) notwendig. Dieses Protein fehlt in den rekombinanten Alipogentiparvovec Vektoren. Die Expressionskassette, die das Gen für die therapeutisch wirksame LPL (humane Genvariante LPL^{S447X}) enthält, verbleibt deshalb fast ausschließlich als episomales Konkatermer im Zellkern. Das Risiko für eine durch Insertionen ins Genom verursachte Mutagenese wird hierdurch minimiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach der Transkription und Translation durch die Wirtszelle wird LPL in die Kapillargefäße des Muskelgewebes sezerniert. Dort bindet LPL über Heparan-Sulfat-Proteoglykane an die Oberfläche der Endothelzellen, und metabolisiert Chylomikronen und Very-Low-Density-Lipoprotein.

Für die Therapie der Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) sind in Deutschland keine weiteren Arzneimittel zugelassen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Glybera wird angewendet bei Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Die Diagnose LPLD muss durch einen Gentest abgesichert sein. Die Anwendung ist beschränkt auf Patienten mit nachweisbaren Mengen an LPL-Protein. Glybera sollte ausschließlich bei Patienten mit einer LPL-Proteinmasse, die mindestens 5 % des Normalwertes entspricht, angewendet werden.	29.10.2012	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der LPLD	Keine

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Bei Alipogentiparvovec (Glybera[®]) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch V (SGB V), der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß §35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Nutzenbewertung erfolgt primär anhand der Zulassungsstudien. Im Fall von Alipogentiparvovec gab es keinen Komparator.

Es wurde in den Studien ein nicht-kontrollierter Ansatz gewählt, da derzeit keine andere Therapieoption zur Verfügung steht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Grundlage der Bewertung des therapeutischen Nutzens und Zusatznutzens von Alipogentiparvovec waren die beiden retrospektiven Datenreviews der Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05, in denen eine verblindete Bewertung der Endpunkte durch ein Expertenpanel erfolgte. Studie CT-AMT-011-03 beruhte auf Teilnehmern der Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02, die Studie CT-AMT-011-05 zusätzlich auf Teilnehmern der Studie CT-AMT-010-01, in der das Vorläuferprodukt AMT-010 gegeben wurde. Bei den Studien CT-AMT-011-01 und CT-AMT-010-01 handelt es sich um monozentrische, offene Studien einer einmaligen Anwendung von Alipogentiparvovec bzw. AMT-010 der Entwicklungsstufe Phase 1/2. In beiden Studien folgte einer Hauptstudienphase von zwölf Wochen eine Langzeitnachbeobachtung von fünf Jahren. Bei Studie CT-AMT-011-02 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase 2/3-Studie einer einmaligen Anwendung von Alipogentiparvovec von zwölf Wochen Dauer, die in der Erweiterungsstudie CT-AMT-011-02EXT auf 52 Wochen verlängert wurde. In den drei Interventionsstudien wurden zusammen 27 Patienten behandelt, davon 19 mit Alipogentiparvovec und 8 mit dem Vorläuferprodukt AMT-010.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt jeweils sowohl für alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Alipogentiparvovec oder seinem Vorläuferprodukt AMT-010 erhalten haben, als auch für diejenigen, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung und entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets erhalten haben (bezeichnet als „Patienten im Label“).

Morbidität

Für den Endpunkt „Pankreatitis“ zeigen alle Studien ein Absinken der Inzidenz nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec gegenüber der Zeit vor der Behandlung. So wurde in der Zulassungsstudie CT-AMT-011-03 gezeigt, dass die Zahl bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis-Ereignisse gegenüber einem Zeitraum 3 Jahre vor der Behandlung statistisch signifikant um ca. 62 % fiel (Hazard Ratio=0,38 95 %-Konfidenzintervall (KI) (0,18; 0,80);

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

p=0,0103). Auch die Zahl der Fälle von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis und Abdominalschmerzen fiel signifikant: Hazard Ratio=0,44 95 %-KI (0,28; 0,70); p=0,0005. In der Studie CT-AMT-011-05 wurde ebenfalls eine signifikante Reduzierung von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis sowie von Abdominalschmerzen in Verbindung mit mindestens dreitägiger Hospitalisierung nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec gegenüber einem gleichlangen Zeitraum vor der Behandlung festgestellt: Ratenverhältnis=0,57 95 %-KI (0,33, 0,97). Dieser Befund gilt auch für die Patienten im Label: So sank die Zahl und die Rate der Ereignisse nach der Behandlung gegenüber einem gleichlangen Zeitraum vor der Behandlung. Es ergab sich eine signifikante Verringerung der Rate von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit mindestens siebentägiger bzw. dreitägiger Hospitalisierung von 0,66 bzw. 0,73 auf in beiden Fällen 0,34, was einem Ratenverhältnis (95 %-KI) von 0,52 95 %-KI (0,27; 0,99) bzw. 0,47 95 %-KI (0,25; 0,88) entspricht.

Nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec sind die Anzahl und die Dauer der Hospitalisierungen sowie intensivmedizinischer Behandlungen aufgrund von LPLD sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Patienten im Label reduziert.

Sicherheit

In den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec traten während der Hauptstudienphase bei insgesamt fünf Studienteilnehmern n=5 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf, alle bei Personen, die auch eine Immunsuppressionstherapie erhielten. Der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde in jeweils einem Fall als „unwahrscheinlich“, „möglich“ und „wahrscheinlich“ eingestuft, während in zwei Fällen kein Zusammenhang festgestellt wurde. Drei dieser SUE betrafen Patienten im Label, wobei für diese ein „unwahrscheinlicher“, „möglicher“ und „wahrscheinlicher“ Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde.

Während der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit in Studie CT-AMT-011-01 traten bei fünf von 14 Studienteilnehmern elf SUE auf, wovon sieben SUE drei Patienten im Label betrafen. In dieser Studie kam es zu einem Todesfall (Herz-Kreislauf-Stillstand, kein Zusammenhang mit der Studienmedikation), der einen Patienten im Label betraf. In Studie CT-AMT-011-02 traten in der Erweiterungsphase bis Woche 52 bei drei der fünf Teilnehmer vier SUE auf, wovon drei SUE bei zwei Patienten im Label auftraten. In der Studie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010 (CT-AMT-010-01) traten in der zwölfwöchigen Hauptstudienphase keine SUE auf, in der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtungsphase traten bei sieben der acht Teilnehmer insgesamt 25 SUE auf. In dieser Studie kam es zu einem Todesfall (Lungenkrebs, kein Zusammenhang mit der Studienmedikation).

In keiner der Interventionsstudien traten Fälle von dosislimitierender Toxizität auf.

Für die Sicherheitsendpunkte ist kein Vergleich möglich, da keine Werte für den Zeitpunkt vor der Behandlung erfasst wurden und keine Vergleichstherapie zur Verfügung steht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der LPLD	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Ergebnissicherheit:

Alipogentiparvovec ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als **belegt** und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Alipogentiparvovec liegen offene und nicht-kontrollierte Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec und seinem Vorläuferprodukt AMT-010 der Evidenzstufe IV vor. Das Verzerrungspotential dieser Studien wird als hoch eingestuft. Zusätzlich wurden zwei retrospektive Datenreview-Studien durchgeführt, in denen anerkannte Experten verblindet gegenüber der Behandlung und dem Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses klinische Ereignisse nach einheitlichen Kriterien bewerteten, was einen Vergleich der Häufigkeit der Ereignisse vor und nach der Behandlung ermöglicht. Diese Studien werden der Evidenzstufe III zugeordnet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Anwendungsgebiet in der Zulassung von Alipogentiparvovec ist gegenüber der im klinischen Programm untersuchten Patientenpopulation eingeschränkt und umfasst nicht alle in den Studien geprüften Dosierungen. Diese Tatsache führt dazu, dass nachträglich entsprechende Patientengruppen in den Studien ausgewertet werden mussten, was die Aussagekraft der Nachweise weiter einschränkt.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach den Kriterien der AM-NutzenV §5 (7) Nr. 2 als **nicht quantifizierbar** einzustufen, da ein Zusatznutzen vorliegt, die wissenschaftliche Datengrundlage aber keine Quantifizierung erlaubt.

In der Kategorie „Verbesserung des Gesundheitszustands“ erfolgte in den klinischen Studien im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt Pankreatitis der Nachweis einer signifikanten Verminderung der Anzahl dieser sehr schwerwiegenden, bis hin zu lebensbedrohlichen LPLD Folgekomplikation. Die Zahl der Hospitalisierungen sank gegenüber dem Zeitraum vor der Behandlung.

Für die Bereiche „Verlängerung des Überlebens“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verringerung der Nebenwirkungen“ erlaubt die Datengrundlage keine Aussage zum Vorliegen eines Zusatznutzens.

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

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

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

Alipogentiparvovec wird angewendet bei Erwachsenen mit diagnostizierter familiärer LPLD, bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Die Diagnose LPLD muss durch einen Gentest abgesichert sein. Die Anwendung ist beschränkt auf Patienten mit nachweisbaren Mengen an LPL-Protein.

Diese Zielpopulation wurde in zwei offenen Phase-II/III-Studien zur Feststellung der Sicherheit und Wirksamkeit einer einmaligen Alipogentiparvovec-Injektion und in einer offenen Phase II-Studie mit dem Vorläuferpräparat AMT-010 abgebildet. Die eingeschlossenen Patienten waren mindestens 18 Jahre alt, hatten eine mittels Gentest diagnostizierte LPLD, keine sonstigen Erkrankungen und waren bereit, auch nach der Alipogentiparvovec-Injektion weiterhin eine fettarme Diät einzuhalten.

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

Alipogentiparvovec ist die erste für LPLD zugelassene Therapie.

Derzeit stellt eine stark fettreduzierte Ernährung die einzige Möglichkeit der Patientenversorgung von LPLD dar. Bisher zielte die Therapie von LPLD auf die Reduktion der Hyperchylomikronämie und Triglycerid-Konzentration im Blut, z.B. durch eine strikte Diät mit einer täglichen Fettaufnahme von maximal ca. 20 g und Verzicht auf Alkoholkonsum. Compliance und Adhärenz sind nur selten langfristig gegeben. Doch selbst bei guter Compliance und Adhärenz ist die Effektivität einer alleinigen fettreduzierten Diät im Hinblick auf die Vermeidung von Pankreatitiden nicht ausreichend gegeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapie mit Alipogentiparvovec führt durch die Herstellung einer ausreichend hohen LPL-Aktivität zu einem verbesserten Chylomikron-Stoffwechsel, was mit einer Reduzierung des Risikos einer potentiell lebensbedrohlichen akuten Pankreatitis einhergeht. Den Patienten ist dennoch anzuraten, ihre bisherige fettarme Standarddiät beizubehalten und auch weiterhin auf das Trinken von Alkohol zu verzichten. Eine Verminderung der Pankreatitis-Inzidenz und der damit verbundenen Krankenhausaufenthalte stellt eine wichtige Verbesserung für die Patienten dar.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der LPLD	17 bis 35

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der LPLD	Erwachsene, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipase-defizienz diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind.	Nicht quantifizierbar	17-35

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Alipogentiparvovec ist für die einmalige Anwendung pro Patient zugelassen, so dass es sich um einmal- und nicht um jährlich wiederkehrende Kosten handelt.

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung der LPLD	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einem Körpergewicht von 68,3 kg: 1.168.887,05 € • Bei einem Körpergewicht von 75,6 kg: 1.270.430,83 € 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,3 kg: 19.871.079,85 €- 40.911.046,75 € • Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg: 21.597.324,11 €- 44.465.079,05 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. kg: Körpergewicht in Kilogramm			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<ul style="list-style-type: none"> • Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,3 kg: 19.871.079,85 €- 40.911.046,75 € • Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg: 21.597.324,11 €- 44.465.079,05 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der LPLD	Erwachsene, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipase-defizienz diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind.	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einem Körpergewicht von 68,3 kg: 1.168.887,05 € • Bei einem Körpergewicht von 75,6 kg: 1.270.430,83 € 	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,3 kg: 19.871.079,85 €- 40.911.046,75 € • Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg: 21.597.324,11 €- 44.465.079,05 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<ul style="list-style-type: none"> • Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,3 kg: 19.871.079,85 €- 40.911.046,75 € • Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg: 21.597.324,11 €- 44.465.079,05 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung der LPLD	Es gibt keine zweckmäßige Vergleichstherapie			

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Glybera wird in einer Sitzung mittels mehrerer intramuskulärer Injektionen in die Beine verabreicht. Die empfohlene Dosis pro Injektionsstelle beträgt $1,5 \times 10^{12}$ gc oder 0,5 ml Injektionslösung. Es wird empfohlen, pro Injektionsstelle eine Spritze mit 0,5 ml zu verwenden. Volumina über 0,5 ml pro Injektionsstelle sind zu vermeiden. Die Gesamtdosis von Glybera darf 1×10^{12} Genomkopien (gc)/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Glybera ist nur für eine einmalige Anwendung zugelassen.

Beginnend drei Tage vor und bis 12 Wochen nach der Anwendung von Glybera sollte eine immunsuppressive Behandlung erfolgen: Es werden Ciclosporin (3 mg/kg/Tag) und Mycophenolatmofetil (2 x 1 g/Tag) empfohlen. Außerdem sollte eine halbe Stunde vor der Injektion von Glybera eine intravenöse Gabe von 1 mg/kg Methylprednisolon als Bolus erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Gegenanzeigen sind zu berücksichtigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- Immundefizienz
- Patienten mit erhöhter Blutungsneigung (z.B. bei einer Thrombozytopenie) und Muskelerkrankungen (wie zum Beispiel einer Myositis) dürfen angesichts der erforderlichen großen Anzahl intramuskulärer Injektionen nicht behandelt werden.
- Thrombozytenaggregationshemmer oder sonstige gerinnungshemmende Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit den Injektionen von Glybera angewendet werden. Die Anwendung von Antikoagulantien muss spätestens eine Woche vor den Injektionen beendet werden. Die erneute Anwendung darf frühestens einen Tag nach den Injektionen wieder aufgenommen werden.
- Einnahme oraler Kontrazeptiva

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daneben bestehen folgende besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Die für solche Produkte geltenden lokalen Bestimmungen zur biologischen Sicherheit sind zu beachten.

Glybera sollte ausschließlich bei Patienten mit einer LPL-Proteinmasse, die mindestens 5 % des Normalwertes entspricht, angewendet werden. Die Bestimmung der LPL-Proteinmasse sollte mittels ELISA oder einer vergleichbaren Methode erfolgen. Dafür muss die in der Blutprobe des Patienten ermittelte LPL-Proteinmasse mit dem Wert einer Kontrollprobe von gesunden Vergleichspersonen verglichen werden.

Wechselwirkungen mit folgenden Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen müssen berücksichtigt werden:

- Thrombozytenaggregationshemmende oder sonstige gerinnungshemmende Arzneimittel

Nebenwirkungen:

Mögliche Nebenwirkungen sind in der Fachinformation zu Alipogentiparvovec (Glybera) tabellarisch aufgelistet.

Der pharmazeutische Unternehmer wird die in den relevanten Anhängen II B bis C zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschriebenen Maßnahmen zur Sicherstellung der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umsetzen:

- Regelmäßige Vorlage aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte
- Maßnahmen aus dem Risikomanagement-Plan (RMP)
- Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Wie im relevanten Anhang II B zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschrieben, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Krankheitsregister etablieren, in das alle mit Glybera behandelten Patienten aufgenommen werden sollen. Einzelheiten zur Durchführung des Registers werden mit den zuständigen nationalen Behörden abgestimmt.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten.

Ausführliche Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Alipogentiparvovec unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.