

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Alipogentiparvovec (Glybera®)

Chiesi GmbH

Modul 3 A

*Lipoproteinlipasedefizienz mit schweren oder multiplen
Pankreatitis-Schüben*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	14
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	16
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	18
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	19
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	23
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	25
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	28
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	41
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	41
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	43
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	44
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	46
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	53
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	55
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	55
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	64
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	64

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	16
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	17
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	24
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	25
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	26
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	29
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	32
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	40
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	41
Tabelle 3-A: Ober- und Untergrenze der Prävalenz der LPLD in Deutschland	15
Tabelle 3-B: Berechnung des gewichteten durchschnittlichen Körpergewichts.....	27
Tabelle 3-C: Berechnung der Kosten für den Gentest zur Absicherung der Diagnose LPLD	33
Tabelle 3-D: Berechnung der Kosten für die Messung neutralisierender Antikörper und möglicher T-Zell-Reaktivität.....	34
Tabelle 3-E: Berechnung der Kosten für die Untersuchung auf das Vorliegen aktiver Infektionskrankheiten.....	34
Tabelle 3-F: Berechnung der Kosten der immunsuppressiven Behandlung	36
Tabelle 3-G: Berechnung der Kosten der Spinal- oder Regionalanästhesie	38
Tabelle 3-H: Berechnung der Kosten der Ultraschall-gesteuerten Injektion pro Injektion	39
Tabelle 3-I: Jahrestherapiekosten GKV-Versorgungsanteile.....	43
Tabelle 3-J: Dosierungsschemata für Glybera	47
Tabelle 3-K: Tabellarische Auflistung unerwünschter Reaktionen	52
Tabelle 3-L: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans	56

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (engl. Committee for Medical Products for Human Use)
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EPAR	European Public Assessment Report
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gc	Genomkopien
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDL	High-Density-Lipoprotein
IU	International Unit
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
kg	Körpergewicht in Kilogramm
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LPL	Lipoproteinlipase
LPLD	Lipoproteinlipasedefizienz
LPL ^{S447X}	Lipoproteinlipase Typ S447X
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities)
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Bei Alipogentiparvovec (Glybera[®]) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 8. März 2004 wurde Alipogentiparvovec (Glybera[®]) durch die Europäische Kommission die Orphan Designation, d. h. der Status eines sog. Orphan Drug, in der Behandlung der LPLD zugesprochen (European Medicines Agency (EMA) 2013). Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses bestätigt (Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2012). Unter dem Begriff „Orphan Drug“ versteht der Gesetzgeber Arzneimittel für seltene Leiden, d. h. solche Medikamente, die zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines schweren Leidens bestimmt sind, das bei nicht mehr als fünf von zehntausend Personen auftritt, und die der gesonderten Förderung des Gesetzgebers unterliegen. Zur Anerkennung als Orphan Drug bedarf es zusätzlich der Voraussetzung, dass bisher noch keine zufriedenstellende Behandlung dieses seltenen Leidens verfügbar ist oder dass das betreffende Arzneimittel von erheblichem Nutzen für den betroffenen Personenkreis ist (Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2000). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nehmen Orphan Drugs eine Sonderrolle (gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) ein, da für diese Arzneimittel der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt gilt und Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht werden müssen.

Dieses Vorgehen wurde im Beratungsgespräch zu Alipogentiparvovec am 12. Februar 2014 (Vorgangsnummer: 2013-B-124) durch den G-BA bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Indikation von Glybera[®] wurde der Fachinformation entnommen (Chiesi GmbH 2014). Angaben zum Orphan-Drug-Status von Alipogentiparvovec entstammen der Orphan Designation (European Medicines Agency (EMA) 2013) und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2012); allgemeine Ausführungen zu Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden stammen aus der entsprechenden EG-Richtlinie (Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2000) und dem SGB V. Ferner wird auf die Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Alipogentiparvovec vom 12.02.2014 verwiesen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Chiesi GmbH 2014 *Fachinformation Glybera[®] Glybera 3×10^{12} Genomkopien/ml Injektionslösung* (Stand April 2014). Chiesi GmbH.
2. Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2000 *Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften; L18: S. 1-5.* Europäisches Parlament; Europäischer Rat. Zugriff am: 14.08.2014, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:de:PDF>.

3. European Medicines Agency (EMA) 2013 *Public summary of opinion on orphan designation Adeno-associated viral vector expressing lipoprotein lipase for the treatment of lipoprotein lipase deficiency*. European Medicines Agency (EMA). Zugriff am: 28.08.2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005625.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014 *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Data on file*.
5. Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2012 *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 25.10.2012 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Glybera - Alipogentiparvovec" unter besonderen Bedingungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates*. Kommission der Europäischen Gemeinschaften. Zugriff am: 17.08.2014, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121025124069/dec_124069_de.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD)

Glybera[®] wird zur Behandlung einer sehr seltenen erblichen Erkrankung angewendet, die unter dem Namen Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) bekannt ist.

Die Lipoproteinlipase (LPL) ist eine natürlicherweise im Körper vorkommende Substanz (ein Enzym), welche die Konzentrationen bestimmter Fette im Blut kontrolliert. Beim Lipoproteinlipasemangel kann dieses Enzym aufgrund eines defekten Gens nicht oder in nicht funktionsfähiger Form gebildet werden. Bei Menschen mit dieser Erkrankung kommt es zu sehr hohen Fettspiegeln im Blut (Hyperchylomikronämie). Dieses Krankheitsbild führt zu einer erhöhten Morbidität/Mortalität sowie zu einer negativen Beeinflussung der Lebensqualität der betroffenen Patienten.

LPLD oder Typ I Hyperlipoproteinämie ist ein autosomal-rezessiv vererbter Mangel des Enzyms Lipoproteinlipase. Der dadurch gestörte Lipidstoffwechsel führt zu einer stark erhöhten Konzentration von Chylomikronen bzw. an Lipoproteinen und Triglyceriden im Blutplasma (Gaudet et al. 2012). Eine häufige und schwerwiegende Folge dieser erhöhten Konzentration sind multiple und/oder schwere Pankreatitis-Schübe.

Ätiologie

Ursache der LPLD sind Mutationen des Lipoproteinlipase (LPL)-Gens (Gotoda et al. 2012). LPLD führt bei Homozygotie (beide Allele des Gens mit derselben Mutation) oder Compound-Heterozygotie (beide Allele des Gens mit unterschiedlichen Mutationen) zu einer verminderten bzw. vollständig ausbleibenden Produktion des Proteins LPL mit enzymatischer Aktivität (Brunzell und Deeb 2001; Gaudet et al. 2012, Kawashiri et al. 2005, 2005; Nierman et al. 2005). Derzeit sind über 220 Mutationen dieses Gens bekannt, jedoch stehen nur Mutationen, die zu einem Verlust der enzymatischen Aktivität führen, in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung von LPLD (Gaudet et al. 2012; Nierman et al. 2005). LPL wird hauptsächlich in der Skelett-Muskulatur, im Herz und im Körperfettgewebe produziert (Gaudet et al. 2012).

Auswirkungen auf den Stoffwechsel

Um über die Nahrung aufgenommene Triglyceride in Energie und Energiespeicher umwandeln zu können, sind Lipoproteine notwendig, die die Triglyceride vom Darm in unterschiedliche Bereiche des Körpers transportieren (Gaudet et al. 2012). Das größte und deswegen für die Auswirkungen der LPLD bedeutendste Lipoprotein (siehe Abschnitt Pankreatitis) stellt das im Dünndarm produzierte Chylomikron dar. Das Chylomikron ist ein Lipoproteinpartikel, dessen Lipidkern größtenteils aus Triglyceriden besteht. Chylomikron transportiert Triglyceride über die Blutbahn in alle Körperregionen.

Die Freisetzung der Energie aus den Triglyceriden erfordert deren Aufspaltung aus dem Lipidkern der Chylomikronen. Dieser Spaltungsvorgang erfolgt in den Kapillaren des Fett- und Muskelgewebes durch LPL (Brunzell und Deeb 2001; Nierman et al. 2005). Ein Mangel bzw. ein vollständiges Fehlen von LPL führt zu einer erhöhten Zahl an mit Lipoproteinen verbundenen Triglyceriden im Blut (Hypertriglyceridämie (ICD-10 Code E78.1) und hat Hyperchylomikronämie (ICD-10 Code E78.3) zur Konsequenz (Gaudet et al. 2012). Die High-Density-Lipoprotein (HDL)- und Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Level im Blutplasma sind dabei deutlich niedriger als der Normwert (Brunzell und Deeb 2001; Nierman et al. 2005).

Klinische Symptome und Folgeerkrankungen

Bereits in der frühen Kindheit äußert sich eine LPLD in starken abdominalen und repetitiven kolikartigen Schmerzen, Gedeihstörungen, Hepatosplenomegalien, retinalen Lipämien, eruptiven Xanthomen, peripheren Neuropathien, erhöhter Irritabilität, Diarrhoen und intestinalen Blutungen (Bruno 2010; Brunzell 1993-2014; Gaudet et al. 2012; Gaudet et al. 2013; Kawashiri et al. 2005; Nierman et al. 2005). Die Symptome und Folgeerkrankungen bei LPLD sind in erster Linie auf Hypertriglyceridämie und Hyperchylomikronämie

zurückzuführen. Durch die typischerweise niedrige LDL-Konzentration bei LPLD ist das Risiko für arteriosklerotische Erkrankungen des Herzens und des Blutkreislaufs trotz des möglichen Risikofaktors Hypertriglyceridämie gering (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2012; Brunzell und Deeb 2001; Nierman et al. 2005; Tsutsumi et al. 2003).

Zu den schwersten Komplikationen, die im Zusammenhang mit LPLD häufig auftreten, gehören häufige akute Pankreatitiden (Brunzell 1993-2014; Brunzell und Deeb 2001; Gaudet et al. 2012; Gaudet et al. 2013; Herold 2013; Kawashiri et al. 2005; Nierman et al. 2005; Sekimoto et al. 2006; Truninger et al. 2006).

(Schwere/multiple) Pankreatitis als häufige Folge

Akute Pankreatitis ist definiert als ein akuter entzündlicher Prozess des Pankreas, der entweder lokal begrenzt auftritt oder auch auf umliegendes Gewebe bzw. entfernte Organsysteme übergreifen kann (Bradley 1993). Pankreatitis-Schübe stellen repetitiv schmerzhafte und zum Teil lebensbedrohliche Situationen dar (Bruno 2010). Patienten mit chronischer Pankreatitis weisen eine signifikant geringere Lebensqualität und schlechtere körperliche Funktionsfähigkeit auf als Personen ohne chronische Pankreatitis im selben Alter (Bruno 2010; Fitzsimmons et al. 2005; Wehler et al. 2004).

Etwa 20 % aller Pankreatitis-Fälle verlaufen schwer, d.h. es tritt eine rasche Verschlechterung und eine pankreatische Nekrose ein (Al Mofleh 2008; Bruno 2010). Bei Entwicklung eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms, einem Multiorganversagen oder bei septischen Komplikationen ist die Behandlung auf einer Intensivstation notwendig.

Repetitive Entzündungen des Pankreas sind bei Personen mit LPLD häufig und erhöhen das Risiko einer chronischen Pankreatitis (Brunzell und Deeb 2001; Sekimoto et al. 2006; Truninger et al. 2006). Die Mortalitätsrate bei akuter Pankreatitis beträgt ca. 5 % und steigt je nach Schwere der Entzündung und Vorliegen einer Nekrose auf ca. 30 % (Bruno 2010). Bei Multi-Organversagen und Sepsis erhöht sich die Mortalitätsrate auf bis zu 60 – 90 % (Al Mofleh 2008).

Die pathophysiologische Ursache von Pankreatitiden bei LPLD ist noch nicht vollständig aufgeklärt. In der Modellvorstellung verursacht die Hyperchylomikronämie eine Hypertriglyceridämie, welche den Blutfluss in den Kapillaren des Pankreas beeinträchtigt. Dies führt zur Unterversorgung der Azinuszellen. Die Azinuszellen sind exokrine Drüsen, die im Pankreas Verdauungsenzyme produzieren. Das durch die Azinuszellen hergestellte Bauchspeicheldrüsensekret enthält Lipasen, die u.a. Triglyceride verdauen. Normalerweise werden die synthetisierten Verdauungsenzyme als inaktive Vorstufen oder Zymogene sezerniert und erst später, außerhalb der Azinuszellen, aktiviert (Lerch und Gorelick 2000). Bei durch die Hypertriglyceridämie geschädigten Azinuszellen funktioniert dies nicht mehr. Schäden an den Azinuszellen des Pankreas führen zu Entzündungen (Bruno 2010; Havel 1969; Kimura und Mossner 1996; Saharia et al. 1977).

Pankreatitiden können bereits ab einem ca. 10-fach erhöhten Triglycerid-Level (10 mmol/l) auftreten (Nierman et al. 2005). Das Risiko eine Pankreatitis zu entwickeln variiert je nach Vorliegen anderer genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren (Gaudet et al. 2012). Verglichen mit den häufigsten anderen Auslösern (Alkohol: ca. 38 %, Cholelithiasis: ca. 35 % (Sekimoto et al. 2006) treten Pankreatitis-Schübe im Rahmen der LPLD bereits in jüngerem Lebensalter auf (Bruno 2010). Es wird davon ausgegangen, dass die Entstehung von Pankreatitiden auf die erhöhte Chylomikron-Konzentration bei Patienten mit LPLD zurückzuführen ist (European Medicines Agency (EMA) 2012).

Einschränkung der Lebensqualität

Die wiederkehrenden Pankreatitiden führen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität (Bruno 2010; Fitzsimmons et al. 2005) und haben somit auch negative Auswirkungen auf das berufliche und soziale Leben (Brunzell und Deeb 2001; Gaudet et al. 2012). Neben den direkten negativen Auswirkungen der Pankreatitiden leben LPLD-Patienten in ständiger Angst vor lebensbedrohlichen Pankreatitis-Schüben sowie der Entwicklung eines Tumors oder einer Nekrose in der Bauchspeicheldrüse. Auch verursachen Pankreatitiden erhebliche Schmerzen, welche ebenfalls medikamentös behandelt werden müssen. Die durch die häufige Hospitalisierung der LPLD-Patienten im Zuge der Behandlung entstehenden Einschränkungen im privaten und beruflichen Leben führen ebenfalls zu einer Reduktion der Lebensqualität.

Diagnostik

Die beschriebenen klinischen Symptome der LPLD sind insbesondere in der Kindheit oftmals unspezifisch (Nierman et al. 2005). Laboruntersuchungen zeigen milchig weißes Blutplasma und einen um das 10- bis 100-fache erhöhten Triglycerid-Wert (Normwert: 1,7 mmol/l bzw. 150 mg/dl) (Gaudet et al. 2012; Nierman et al. 2005). HDL- und LDL-Spiegel im Blutplasma weisen deutlich niedrigere Werte als gesunde Vergleichspersonen auf (Brunzell und Deeb 2001; Nierman et al. 2005).

Eine endgültige Diagnose der LPLD ist jedoch nur mit Hilfe eines Gentests möglich (Gaudet et al. 2012; Nierman et al. 2005). Dieser erfolgt oftmals erst nach dem ersten Auftreten einer Pankreatitis bzw. bei Frauen während der Schwangerschaft nach Hinweisen im Rahmen von Blutplasma-Untersuchungen (Gotoda et al. 2012; Nierman et al. 2005).

Charakterisierung der Zielpopulation

Glybera[®] 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 (Chiesi GmbH 2014).

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 (Clinicaltrials.gov 2011a, 2011b; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012a, 2012b; uniQure

biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c). 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 (Clinicaltrials.gov 2011a, 2011b; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012a, 2012b; uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c) .

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Es sind keine geschlechts- oder altersspezifischen Besonderheiten bekannt, da das Krankheitsbild durch einen autosomal-rezessiv vererbten Mangel des Enzyms Lipoproteinlipase verursacht wird (Gaudet et al. 2012).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Derzeit existiert keine Möglichkeit einer medikamentösen Behandlung der Hypertriglyceridämie und Hyperchylomikronämie bei LPLD. Alipogentiparvovec ist die erste für LPLD zugelassene Therapie.

Alternative vorhandene Behandlungsmöglichkeiten

Zurzeit stellt eine stark fettreduzierte Ernährung die einzige Möglichkeit der Patientenversorgung von LPLD dar (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2012; Gaudet et al. 2012; Hoffmann et al. 2000; Nierman et al. 2005). Bisher zielte die Therapie von LPLD auf die Reduktion der Hyperchylomikronämie und Triglycerid-Konzentration im Blut, z.B. durch Diät. Derzeit kann dies nur bedingt durch eine strikte Diät erreicht werden, die die tägliche Aufnahme von Fett auf 15-20 % der Tageskalorienmenge (ca. 20 g) limitiert und den Konsum von Alkohol ausschließt (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2012; Brunzell 1993-2014; Brunzell und Deeb 2001; Gaudet et al. 2012; Gaudet et al. 2013; Gotoda et al. 2012; Nierman et al. 2005). Diese strikte Diät zieht deutliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität nach sich, da sie Patienten in der Wahl ihrer Mahlzeiten massiv einschränkt (Brunzell und Deeb 2001; Gaudet et al. 2013). Bei akuten Beschwerden (Oberbauchbeschwerden, Pankreatitis) müssen Fastentage eingelegt werden. In schweren Fällen ist ein sofortiger Plasmaaustausch notwendig (Herold 2013). Daraus resultieren auch negative Auswirkungen auf das berufliche und soziale Leben von Patienten mit LPLD. Compliance und Adhärenz sind trotzdem nur selten langfristig gegeben (Brunzell und Deeb 2001; Gaudet et al. 2012; Gaudet et al. 2013; Nierman et al. 2005). Doch selbst bei guter Compliance und Adhärenz ist die Effektivität einer alleinigen fettreduzierten Diät im

Hinblick auf die Vermeidung von Pankreatitiden nicht ausreichend gegeben (European Medicines Agency (EMA) 2012).

Die begrenzte Aufnahme von Triglyceriden hat sich als unzureichend im Hinblick auf die Vermeidung von Pankreatitiden erwiesen. Vielmehr ist die Reduktion der Chylomikronen-Konzentration im Blut der Patienten erforderlich, um das Auftreten von schweren oder häufigen Pankreatitiden zu verhindern (Gaudet et al. 2012; Gaudet et al. 2013; Gotoda et al. 2012; Nierman et al. 2005). Die Studien von UniQure haben gezeigt, dass eine gezielte Reduktion der Chylomikronen-Konzentration einen Effekt auf die Häufigkeit der Pankreatitiden hat.

Therapeutischer Ansatz von Alipogentiparvovec (Glybera®)

Der therapeutische Bedarf bei der Behandlung von LPLD besteht deshalb in einem Behandlungsansatz, der langfristig effektiver als eine alleinige fettreduzierte Diät die Häufigkeit und Schwere von Pankreatitiden reduziert.

Glybera® enthält Alipogentiparvovec. Alipogentiparvovec ist ein Gentherapeutikum, welches ein Gen in den Körper einschleust, um einen genetisch bedingten Mangel zu korrigieren. Es gehört zu einer Gruppe von Medikamenten, die als lipidmodifizierende Mittel bezeichnet werden.

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 (Burnett und Hooper 2009). Den Patienten ist dennoch anzuraten, ihre bisherige fettarme Standarddiät beizubehalten und auch weiterhin auf das Trinken von Alkohol zu verzichten (European Medicines Agency (EMA) 2012). Eine Verminderung der Pankreatitis-Inzidenz ist mit einer Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten assoziiert, u.a. da es seltener zu Krankenhausaufenthalten oder schwerwiegenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen, wie lebensbedrohlichen Nekrosen, des Patienten kommen kann (Gaudet et al. 2012).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Datenlage zur Prävalenz des Lipoproteinlipasedefizienz in Deutschland ist unsicher. Es konnte keine Fallzahlanalysen in den öffentlich zugänglichen Quellen ausgemacht werden. Es gibt lediglich einzelne Berechnungen zur Prävalenz.

Da es insgesamt nur wenige Patienten mit Lipoproteinlipasedefizienz gibt, gilt die Krankheit als selten. Alipogentiparvovec wurde daher am 8. März 2004 von der European Medicines Agency (EMA) als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen (Procedure No. EMEA/H/C/002145) (Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2004). Im Assessment Report der EMA geht das Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) von einer Prävalenz in der Europäischen Union (EU) von 2 pro 1.000.000 Einwohner aus (European Medicines Agency (EMA) 2012). Daraus ergibt sich bei einer Einwohnerzahl von 80.523.700 in Deutschland eine theoretisch anzunehmende Prävalenz von 161 Patienten (Genesis Online 2014).

Andere Quellen nennen eine niedrigere Rate von 1 zu 1.000.000 Einwohnern für die autosomal-rezessiv vererbte Krankheit, wobei in einzelnen Regionen der Welt die Erkrankungshäufigkeit aufgrund vorliegender Konsanguinität (genetische Verwandtschaft) erhöht ist (Brunzell 1993-2014; Simon et al. 2001). Aus dieser Zahl ergibt sich eine theoretische anzunehmende Prävalenz von 81 Patienten in Deutschland.

Da es sich bei der Lipoproteinlipasedefizienz um eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit handelt, fallen Angaben zu geschlechts- oder altersspezifischen Unterschieden oder von Unterschieden in anderen Gruppen weg.

Tabelle 3-A: Ober- und Untergrenze der Prävalenz der LPLD in Deutschland

	Prävalenz laut Literatur	Theoretisch anzunehmende Prävalenz für Deutschland
Obergrenze	2 zu 1.000.000 Einwohner	161
Untergrenze	1 zu 1.000.000 Einwohner	81

Quelle: Brunzell 1993-2014; European Medicines Agency (EMA) 2012; Simon et al. 2001

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aufgrund des Vorliegens einer autosomal-rezessiv vererbten Krankheit werden keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der familiären Lipoproteinlipasedefizienz in Deutschland erwartet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Alipogentiparvovec (Glybera [®])	20 bis 41	17 bis 35

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Glybera[®] ist angezeigt bei Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind (European Medicines Agency (EMA) 2012).

Da Glybera[®] nur zur Behandlung erwachsener Patienten zugelassen ist, ergibt sich bei einer erwachsenen Bevölkerung von 67.468.196 Einwohnern in Deutschland (Genesis Online 2014) bei 1 bis 2 zu 1.000.000 Patienten pro Bevölkerung (siehe 3.2.3) eine Anzahl von 67 bis 135 in der Zielpopulation. Im Jahr 2012 gab es 69.861.000 Mitglieder und mitversicherte Angehörige in der GKV, was einem Anteil von 86,6 % an der Bevölkerung entspricht (Bundesministerium für Gesundheit 2014; Genesis Online 2014). Als Quelle für die Anzahl der GKV-Versicherten wurde die aktuelle Version der oben genannten Kennzahlen und Faustformeln zur gesetzlichen Krankenversicherung auf der Internetseite des

Bundesgesundheitsministeriums herangezogen. Damit wird geschätzt, dass es 58 bis 117 erwachsene GKV-Patienten mit LPLD geben könnte.

Etwa 30 % der LPLD-Patienten entwickeln Pankreatitis (Simon et al. 2001). In 80 % der Fälle verlaufen Pankreatitis-Schübe in relativ milder Form und fallen nicht in die Zielpopulation von Glybera® (Bruno 2010). Dies schränkt die Zielpopulation, welche schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe voraussetzt, weiter ein. Sie dürfte somit eher bei 20 bis 41 Patienten als bei den genannten 67 bis 135 Patienten in der Zielpopulation liegen. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 17 bis 35 GKV-Patienten in der Zielpopulation von Glybera®.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Alipogentiparvovec (Glybera®)	Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind	nicht-quantifizierbar	17 bis 35

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Glybera® 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 (Chiesi GmbH 2014).

Da es sich bei der Lipoproteinlipasedefizienz um eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit handelt, für die es keine kurative Behandlungsalternative gibt (siehe Abschnitt 3.2.2), besteht für alle Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen durch die Behandlung mit Alipogentiparvovec (Glybera®).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Epidemiologie wurde nach für Deutschland gültigen und aktuellen Publikationen gesucht. Dazu wurden am 20.08.2014 die Internetseiten des RKI zur Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie aufgesucht. Dort wurden mit den Suchbegriffen „Lipoproteinlipase“ und „Fettstoffwechselstörungen“ keine für das Krankheitsbild Lipoproteinlipasedefizienz relevanten Daten in den klassischen Quellen zur Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie identifiziert. Auch auf der Internetseite des statistischen Bundesamtes wurden am 21.08.2014 mit den Suchbegriffen „Lipoproteinlipase“ und „Fettstoffwechselstörungen“ keine Treffer identifiziert. Auf der Internetseite der Gesundheitsberichterstattung des Bundes wurden am 21.08.2014 nur allgemeine Angaben zu Fettstoffwechselstörungen, aber keine konkreten Angaben zur LPLD identifiziert.

In der Rangfolge wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Quellen, wie dem statistischen Bundesamt, zu stärker regionalen bzw. lokalen Daten, wie Daten von einzelnen Krankenkassen, vorgegangen. Auch hier konnten keine für das Krankheitsbild Lipoproteinlipasedefizienz relevanten Daten identifiziert werden.

Die Berechnung der Größe der Zielpopulation wurde vom pharmazeutischen Unternehmer schließlich basierend auf den Angaben zur Prävalenz (1 bis 2 pro 1.000.000) durchgeführt. Zusätzlich wurde der Literatur (Bruno 2010) eine Angabe zur Häufigkeit schwerer Pankreatitiden entnommen. Die Größe der Bevölkerung in Deutschland und die Anzahl der Personen mit einem Alter ab 18 Jahren wurde am 20.08.2014 der offiziellen Statistik (www-genesis.destatis.de) entnommen. Die Anzahl der GKV-Versicherten wurde am 20.08.2014 der KF12-Statistik des Bundesgesundheitsministeriums entnommen (Bundesministerium für Gesundheit 2014). Daraus wurde die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Die entsprechenden Quellen finden sich in Abschnitt 3.2.7. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde – falls notwendig – durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe ersetzt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen erfolgte jeweils.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Al Mofleh I. 2008. *Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors*. World journal of gastroenterology : WJG 14 (5), S. 675–684.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2012. *Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen, 3. Auflage, Mai 2012*. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Fettstoffwechselstoerungen.pdf>, abgerufen am: 05.08.2013.
3. Bradley E. L. 1993. *A Clinically Based Classification System for Acute Pancreatitis: Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 Through 13, 1992*. Archives of Surgery 128 (5), S. 586.
4. Bruno M. 2010. *Gene Therapy Coming of Age – Prevention of Acute Pancreatitis in Lipoprotein Lipase Deficiency Through Alipogene Tiparvovec*. European Gastroenterology & Hepatology Review 2010 (6 (1)), S. 48–53.
5. Brunzell J. D. 1993-2014. *Familial Lipoprotein Lipase Deficiency: Initial Posting: October 12, 1999; Last Update: April 24, 2014*, in: Pagon R. A. et al. (Hrsg.), *GeneReviews (Internet)*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA), S. 1–11.
6. Brunzell J. D. und Deeb S. S. 2001. *Chapter 117: Familial Lipoprotein Lipase Deficiency, Apo C-II Deficiency, and Hepatic Lipase Deficiency*. Verfügbar unter: http://www.ommbid.com/OMMBID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/b/abstract/part12/ch117, abgerufen am: 01.11.2012.

7. Bundesministerium für Gesundheit 2014. *Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_April_2014.pdf, abgerufen am: 20.08.2014.
8. Burnett J. R. und Hooper A. J. 2009. *Alipogene tiparvovec, an adeno-associated virus encoding the Ser(447)X variant of the human lipoprotein lipase gene for the treatment of patients with lipoprotein lipase deficiency*. *Current opinion in molecular therapeutics* 11 (6), S. 681–691.
9. Chiesi GmbH 2014 *Fachinformation Glybera® Glybera 3×10^{12} Genomkopien/ml Injektionslösung* (Stand April 2014). Chiesi GmbH.
10. Clinicaltrials.gov 2011a. *Studienregistereintrag CT-AMT-011-01 (NCT01109498): Safety and Efficacy in LPL-Deficient Subjects of AMT-011, an Adeno-Associated Viral Vector Expressing Human Lipoprotein Lipase [S447X]*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109498>, abgerufen am: 20.10.2014.
11. Clinicaltrials.gov 2011b. *Studienregistereintrag CT-AMT-011-02 (NCT00891306): Efficacy and Safety of Human Lipoprotein Lipase (LPL)[S447X] Expressed by an Adeno-Associated Viral Vector in LPL-deficient Subjects*. Verfügbar unter: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891306>, abgerufen am: 20.10.2014.
12. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Assessment Report Glybera*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002145/WC500135476.pdf, abgerufen am: 25.07.2014.
13. Fitzsimmons D., Kahl S., Butturini G. et al. 2005. *Symptoms and Quality of Life in Chronic Pancreatitis Assessed by Structured Interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26*. *The American Journal of Gastroenterology* 100 (4), S. 918–926.
14. Gaudet D., Methot J., Dery S. et al. 2013. *Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAVI-LPL(S447X)) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial*. *Gene therapy* 20 (4), S. 361–369.
15. Gaudet D., Methot J. und Kastelein J. 2012. *Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency*. *Current opinion in lipidology* 23 (4), S. 310–320.
16. Genesis Online 2014. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>, abgerufen am: 20.08.2014.
17. Gotoda T., Shirai K., Ohta T. et al. 2012. *Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia*. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 19 (1), S. 1–12.
18. Havel R. J. 1969. *Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia*. *Advances in internal medicine* 15 (15), S. 117–154.
19. Herold G. 2013. *Innere Medizin: Pankreaserkrankungen*. Herold, Köln, S. 497-508.
20. Hoffmann M. M., Jacob S., Luft D. et al. 2000. *Type I hyperlipoproteinemia due to a novel loss of function mutation of lipoprotein lipase, Cys(239)--Trp, associated with*

recurrent severe pancreatitis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 85 (12), S. 4795–4798.

21. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012a. *Studienregistereintrag CT-AMT-011-01 (NCT01109498): A Study to Determine the Safety and Efficacy in Lipoprotein Lipase-Deficient Subjects After Intramuscular Administration of AMT-011, an Adeno-Associated Viral Vector Expressing Human Lipoprotein LipaseS447X*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01109498>, abgerufen am: 20.10.2014.
22. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012b. *Studienregistereintrag CT-AMT-011-02 (NCT00891306): An Open-label Study to Assess the Efficacy and Safety of Alipogene Tiparvovec (AMT-011), Human LPL [S447X], Expressed by an Adeno-Associated Viral Vector After Intramuscular Administration in LPL-deficient Adult Subjects*. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00891306>, abgerufen am: 20.10.2014.
23. Kawashiri M., Higashikata T., Mizuno M. et al. 2005. *Long-term course of lipoprotein lipase (LPL) deficiency due to homozygous LPL(Arita) in a patient with recurrent pancreatitis, retained glucose tolerance, and atherosclerosis*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 90 (12), S. 6541–6544.
24. Kimura W. und Mossner J. 1996. *Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats*. International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology 20 (3), S. 177–184.
25. Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2004. *Entscheidung der Kommission vom 08-03-2004 über die Ausweisung des Arzneimittels "Adeno-assoziiierter viraler vektor, der die lipoprotein- lipase exprimiert" als Arzneimittel für seltene Leiden*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200403087685/dec_7685_de.pdf, abgerufen am: 20.08.2014.
26. Lerch M. M. und Gorelick F. S. 2000. *Early trypsinogen activation in acute pancreatitis*. The Medical clinics of North America 84 (3), S. 549-63, viii.
27. Nierman M. C., Rip J., Twisk J. et al. 2005. *Gene therapy for genetic lipoprotein lipase deficiency: from promise to practice*. The Netherlands journal of medicine 63 (1), S. 14–19.
28. Saharia P., Margolis S., Zuidema G. D. und Cameron J. L. 1977. *Acute pancreatitis with hyperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas*. Surgery 82 (1), S. 60–67.
29. Sekimoto M., Takada T., Kawarada Y. et al. 2006. *JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis*. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery 13 (1), S. 10–24.

30. Simon P., Weiss F. U., Zimmer K. P., Koch H. G. und Lerch M. M. 2001. *Acute and chronic pancreatitis in patients with inborn errors of metabolism*. Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) 1 (5), S. 448–456.
31. Truninger K., Schmid P. A., Hoffmann M. M., Bertschinger P. und Ammann R. W. 2006. *Recurrent acute and chronic pancreatitis in two brothers with familial chylomicronemia syndrome*. Pancreas 32 (2), S. 215–219.
32. Tsutsumi K., Weidong Y. und Zhonghua Y. 2003. *Lipoprotein Lipase and Atherosclerosis*. Life science research / Hunan Normal University 7 (2), S. 95-103.
33. uniQure biopharma B.V. 2014a. *Studienbericht der Studie CT-AMT-011-02 und CT-AMT-11-02EXT* CT-AMT-011-02: An open-label study to assess the efficacy and safety of alipogene tiparvovec (AMT-011), human lipoprotein lipaseS447X, expressed by an adeno-associated viral vector after intramuscular administration in lipoprotein lipase-deficient adult subjects CT-AMT-11-02EXT: An open-label extension study to assess the long-term efficacy and safety of alipogene tiparvovec (AMT-011), human lipoprotein lipase S447X, expressed by an adeno-associated viral vector in lipoprotein lipase-deficient adult subjects. *Data on file*.
34. uniQure biopharma B.V. 2014b. *Studienbericht der Studie PREPARATION-01-1.2 und CT-AMT-010-01* PREPARATION-01-1.2: Pre-monitoring LPL-deficient Patient Analysis Prior to Trial Enrolment in Triglyceride lowering LPL-Gene Therapy & CT-AMT-010-01: A Study to Determine the Safety and Efficacy in Lipoprotein Lipase-Deficient Subjects after Intramuscular Administration of AMT-010, an Adeno-Associated Viral Vector Expressing Human Lipoprotein LipaseS447X. *Data on file*.
35. uniQure biopharma B.V. 2014c. *Studienbericht Studie CT-AMT-011-01* A Study to Determine the Safety and Efficacy in Lipoprotein Lipase-Deficient Subjects after Intramuscular Administration of AMT 011, an Adeno Associated Viral Vector Expressing Human Lipoprotein LipaseS447X. *Data on file*.
36. Wehler M., Nichterlein R., Fischer B. et al. 2004. *Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis*. The American journal of gastroenterology 99 (1), S. 138–146.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Alipogentiparvovec (Glybera®)	Erwachsene, bei denen eine familiäre Lipo- proteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind	Einmalig	1	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf der Fachinformation von Alipogentiparvovec (Chiesi GmbH 2014).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Alipogentiparvovec (Glybera®)	Erwachsene, bei denen eine familiäre Lipo- proteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind	Einmalig	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Alipogentiparvovec (Glybera®)	Erwachsene, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipase-defizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind	1	68,3 x 10 ¹² gc entsprechend 23 Durchstechflaschen bzw. 75,6 x 10 ¹² gc entsprechend 25 Durchstechflaschen	68,3 x 10 ¹² gc entsprechend 23 Durchstechflaschen bzw. 75,6 x 10 ¹² gc entsprechend 25 Durchstechflaschen

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Laut der Fachinformation von Alipogentiparvovec darf die Gesamtdosis 1 x 10¹² Genomkopien (gc)/Kilogramm (kg) Körpergewicht nicht überschreiten (Chiesi GmbH 2014). Zur Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wurde das gewichtete durchschnittliche Körpergewicht aller Patienten der zur Bewertung des Arzneimittels herangezogenen Zulassungsstudien berechnet (uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c), siehe Tabelle 3-B. Daraus ergibt sich entsprechend der Fachinformation ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 68,3 x 10¹² gc. Dies entspricht einer Anzahl von 23 benötigten Durchstechflaschen sowie 46 Injektionsstellen und 46 benötigten 0,5 ml-Spritzen (Chiesi GmbH 2014).

Legte man das durchschnittliche Körpergewicht der erwachsenen Bevölkerung von 75,6 kg auf Basis des Mikrozensus von 2009 zugrunde (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2011), ergäbe sich ein Bedarf von 75,6 x 10¹² gc entsprechend 25 benötigten Durchstechflaschen sowie 50 Injektionsstellen und 50 benötigten 0,5 ml-Spritzen (Chiesi GmbH 2014).

Tabelle 3-B: Berechnung des gewichteten durchschnittlichen Körpergewichts

Studie	Arm	Anzahl Patienten	Körpergewicht (in kg)
CT-AMT-010-01	Gruppe 1	4	77,1
	Gruppe 2	4	73,4
CT-AMT-011-01	Gruppe 1	2	71,2
	Gruppe 2	4	60,9
	Gruppe 3	8	62,4
CT-AMT-011-02	Gruppe 1	5	71,2
Gewichteter Mittelwert			68,3

Quelle: (uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c)

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Alipogentiparvovec (Glybera®)	Apothekenabgabepreis: 53.781,59 €pro Durchstechflasche	50.708,89 €pro Durchstechflasche

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung der Kosten von Alipogentiparvovec wurde ausgehend vom Apothekenabgabepreis (AAP) der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet.

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde unter Berücksichtigung von §130 und §130a wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = AAP – (Apotheken-Abschlag + Herstellerrabatt)

Zuzahlungen der Patienten werden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V nicht berücksichtigt.

Vom AAP wurde gemäß §130 SGB V, Abs. 1, ein fixer Apotheken-Abschlag in Höhe von 1,80 € pro Packung abgezogen. Dieser Betrag entspricht der Einigung für 2014 zwischen dem Deutschen Apothekenverband und dem GKV-Spitzenverband (GKV Spitzenverband (GKV-SV) 2013).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die

Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Alipogentiparvovec (Glybera®)	Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind	Absicherung der Diagnose LPLD durch einen Gentest	1	1
		Überwachung der Behandlung	3	3
		Untersuchung auf das Vorliegen aktiver Infektionskrankheiten	1	1
		Bestimmung der LPL-Proteinmasse	1	1
		Immunsuppressive Behandlung	1	1
		Spinal- oder Regionalanästhesie	1	1
		Anwendung nur durch einen in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Gentherapeutika erfahrenen Arzt	1	1
		Verabreichung von Alipogentiparvovec in einer Sitzung mittels mehrerer intramuskulärer Injektionen in die Beine	1	1
		Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektion	1	1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fachinformation von Alipogentiparvovec sind zusätzlich zur Behandlung mit Alipogentiparvovec verschiedene GKV-Leistungen notwendig (Chiesi GmbH 2014):

- Absicherung der Diagnose LPLD durch einen Gentest
- Überwachung der Behandlung durch Messung neutralisierender Antikörper und möglicher T-Zell-Reaktivität gegen AAV1 und LPL^{S447X} vor der Anwendung von Alipogentiparvovec sowie 6 und 12 Monate nach der Anwendung
- Untersuchung auf das Vorliegen aktiver Infektionskrankheiten vor der Einleitung einer Behandlung mit Immunsuppressiva und vor der Injektion von Alipogentiparvovec
- Bestimmung der LPL-Proteinmasse
- Immunsuppressive Behandlung drei Tage vor bis 12 Wochen nach der Anwendung von Alipogentiparvovec
- Spinal- oder Regionalanästhesie vor der intramuskulären Anwendung
- Anwendung von Alipogentiparvovec nur durch einen in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Gentherapeutika erfahrenen Arzt
- Verabreichung von Alipogentiparvovec in einer Sitzung mittels mehrerer intramuskulärer Injektionen in die Beine
- Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektion

Die Diagnose LPLD muss durch einen Gentest abgesichert sein (Chiesi GmbH 2014).

Vor der Anwendung von Alipogentiparvovec sowie 6 und 12 Monate nach der Anwendung sollte die Behandlung durch Messung neutralisierender Antikörper und möglicher T-Zell-Reaktivität gegen AAV1 und LPL^{S447X} überwacht werden (Chiesi GmbH 2014).

Unmittelbar vor der Einleitung einer Behandlung mit Immunsuppressiva und vor der Injektion von Alipogentiparvovec muss der Patient auf das Vorliegen einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden (Chiesi GmbH 2014).

Alipogentiparvovec sollte lediglich 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 (Chiesi GmbH 2014).

Beginnend drei Tage vor und bis 12 Wochen nach der Anwendung von Alipogentiparvovec 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 Alipogentiparvovec eine intravenöse Gabe von 1 mg/kg Methylprednisolon als Bolus erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) (Chiesi GmbH 2014).

Aufgrund der erforderlichen Anzahl von Injektionen wird eine Spinal- oder Regionalanästhesie vor der intramuskulären Anwendung empfohlen. Bei Kontraindikationen für ein solches Verfahren wird stattdessen eine tiefe Sedierung empfohlen (Chiesi GmbH 2014).

Die Anwendung von Alipogentiparvovec darf nur durch einen in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Gentherapeutika erfahrenen Arzt verschrieben und unter seiner Aufsicht angewendet werden (Chiesi GmbH 2014).

Alipogentiparvovec wird in einer Sitzung mittels mehrerer intramuskulärer Injektionen in die Beine verabreicht. Um eine sichere intramuskuläre Injektion zu gewährleisten, wird eine Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektion empfohlen (Chiesi GmbH 2014).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Absicherung der Diagnose LPLD durch einen Gentest	708,10 €
Überwachung der Behandlung durch Messung neutralisierender Antikörper und möglicher T-Zell-Reaktivität	102,20 €
Untersuchung auf das Vorliegen aktiver Infektionskrankheiten	6,35 €
Bestimmung der LPL-Proteinmasse	0,00 €
Immunsuppressive Behandlung <ul style="list-style-type: none"> • Patient mit einem Gewicht von 68,3 kg • Patient mit einem Gewicht von 75,6 kg 	<ul style="list-style-type: none"> • 1.183,35 € • 1.276,95 €
Spinal- oder Regionalanästhesie	209,98 €
Anwendung nur durch einen in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Genterapeutika erfahrenen Arzt	0,00 €
Verabreichung von Alipogentiparvovec in einer Sitzung mittels mehrerer intramuskulärer Injektionen in die Beine	0,00 €
Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektion <ul style="list-style-type: none"> • Patient mit einem Gewicht von 68,3 kg • Patient mit einem Gewicht von 75,6 kg 	<ul style="list-style-type: none"> • 372,60 € • 405,00 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die gegenüber der GKV abrechenbaren Kosten für Gentests zur Bestimmung von indikationsbezogenen Mutationen sind im Kapitel 11.4 (Indikationsbezogene molekulargenetische Stufendiagnostik) des EBM dargestellt. Zur Absicherung der Diagnose LPLD durch einen Gentest ist in diesem Kapitel allerdings keine für diesen Gentest spezifische Gebührenordnungsposition vorhanden (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014).

Um über 95 % der bisher beschriebenen Mutationen des LPL-Gens identifizieren zu können und die Diagnose LPLD damit genau absichern zu können, ist eine Sequenzierung aller 10 codierenden Exons des LPL-Gens notwendig (Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik 2013).

Im Rahmen des EBM ist es aus Sicht der pharmazeutischen Unternehmers denkbar, diesen Gentest über die Gebührenordnungsposition 11322 (Nachweis oder Ausschluss einer

krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Sequenzierung menschlicher DNA nach der Kettenabbruchmethode nach Sanger) abzurechnen. Aufgrund der Sequenzierung aller 10 codierenden Exons des LPL-Gens werden hier 10 Ansätze der Gebührenordnungsposition 11322 angenommen (siehe Tabelle 3-C).

Die Sequenzierung aller 10 codierenden Exons kann bei einer privaten Beauftragung eines Labors für Humangenetik 916,17 € kosten (Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik 2013).

Tabelle 3-C: Berechnung der Kosten für den Gentest zur Absicherung der Diagnose LPLD

EBM-Ziffer	Beschreibung	Kosten
11322	Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Sequenzierung menschlicher DNA nach der Kettenabbruchmethode nach Sanger	70,81 €
	10 Ansätze der Gebührenordnungsposition 11322 zur Sequenzierung aller 10 codierenden Exons des LPL-Gens	x10
Summe		708,10 €
Private Beauftragung eines Labors für Humangenetik		
	Sequenzierung der Exons 5 und 6 des LPL-Gens	216,81 €
	Sequenzierung 8 zusätzlicher Exons des LPL-Gens	699,36 €
Summe		916,17 €

Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014; Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik 2013)

Zur Berechnung der Kosten für die Messung neutralisierender Antikörper und möglicher T-Zell-Reaktivität zur Überwachung der Behandlung wurden die entsprechenden Gebührenordnungspositionen aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen, die für diese Messungen abrechenbar sind (siehe Tabelle 3-D) (Chiesi GmbH 2014; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014).

Tabelle 3-D: Berechnung der Kosten für die Messung neutralisierender Antikörper und möglicher T-Zell-Reaktivität

EBM-Ziffer	Beschreibung	Kosten
32522	CD4-T-Zellen	8,90 €
32523	CD8-T-Zellen	8,90 €
32525	Aktivierte T-Zellen	8,90 €
32526	Zytotoxische T-Zellen	8,90 €
32532	Lymphozyten-Transformations-Test(s), einschl. Kontrollkultur(en) ggf. mit mehreren Mitogenen und/oder Antigenen (nicht zur Erregerdiagnostik), insgesamt	52,40 €
32642	Nachweis neutralisierender Antikörper mittels Zellkultur(en), in vivo oder im Brutei, je Untersuchung unter Angabe des Antikörpers	14,20 €
Summe		102,20 €

Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014)

Zur Berechnung der Kosten der Untersuchung auf das Vorliegen aktiver Infektionskrankheiten wurden die Gebührenordnungspositionen für die Bestimmung verschiedener Blutparameter vor Eingriffen in Narkose oder in rückenmarksnaher Regionalanästhesie (spinal, epidural) sowie für C-reaktives Protein angesetzt (siehe Tabelle 3-E) (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014). Zusätzlich ist eine Anamnese durch den behandelnden Arzt notwendig. Die Kosten der Anamnese sind bereits durch die Grund- und Versichertenpauschale abgedeckt und werden daher nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-E: Berechnung der Kosten für die Untersuchung auf das Vorliegen aktiver Infektionskrankheiten

EBM-Ziffer	Beschreibung	Kosten
32125	Bestimmung von mindestens sechs der folgenden Parameter: Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Kalium, Glukose im Blut, Kreatinin, Gamma-GT vor Eingriffen in Narkose oder in rückenmarksnaher Regionalanästhesie (spinal, peridural)	1,45 €
32460	C-reaktives Protein	4,90 €
Summe		6,35 €

Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014)

Die Kosten für die Bestimmung der LPL-Proteinmasse werden im Folgenden dennoch dargestellt, um ein vollständiges Bild der Behandlungskosten präsentieren.

Zur Berechnung der Kosten für die Bestimmung der LPL-Proteinmasse bietet der aktuelle EBM keine berechnungsfähige Gebührenordnungsposition. Lediglich die Gebührenordnungsposition 32436 (Quantitative Bestimmung von humanen Proteinen oder anderen Substanzen mittels Immunnephelometrie, Immunturbidimetrie, Immunpräzipitation,

Fluorometrie, Immunoassay oder anderer gleichwertiger Verfahren, Alpha-1-Glykoprotein) entspricht der entsprechenden Leistung (Chiesi GmbH 2014; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014). Diese Gebührenordnungsposition ist im aktuellen EBM aber nicht berechnungsfähig (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014). Der pharmazeutische Unternehmer wird die für das Immunoassay tatsächlich entstehenden Kosten im Rahmen des LPLD-Registers übernehmen.

Zur Berechnung der Kosten der immunsuppressiven Behandlung wurde zunächst anhand des in Abschnitt 3.3.2 berechneten gewichteten durchschnittlichen Körpergewichts der Patienten aus den hier berücksichtigten Zulassungsstudien die Tagesdosis für Ciclosporin und Methylprednisolon bestimmt. Zusätzlich wurde die Tagesdosis für einen Patienten mit dem durchschnittlichen Gewicht eines erwachsenen Einwohners in Deutschland bestimmt. Ausgehend von der Tagesdosis wurde anschließend die passende Kombination an Wirkstärken gewählt. Zur Berechnung wurde jeweils die günstigste Packungsgröße (GKV-relevante Kosten pro Behandlung) angesetzt. Die GKV-relevanten Preise wurden anhand des Apothekenabgabepreises nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe §130 und §130a SGB V mit Ausnahme der in §130a Absatz 8 genannten Rabatte) berechnet. Die Apothekenabgabepreise sowie die entsprechenden Rabatte wurden der Lauer-Steuer entnommen (Chiesi GmbH 2014, Lauer-Fischer 2014a, 2014b, 2014c) (siehe Tabelle 3-F).

Tabelle 3-F: Berechnung der Kosten der immunsuppressiven Behandlung

Wirkstoff	Angegebene Tagesdosis	Berechnete Tagesdosis	Berücksichtigte Tagesdosis	Behandlungsdauer (Tage)	Benötigte Wirkstoffmenge für die Gesamttherapie	
<i>Patient mit einem Gewicht von 68,3 kg</i>						
Ciclosporin	3mg/kg als (2 x 1,5mg/kg)	205 mg	2 x 100mg	87	17.400 mg	
Mycophenolatmofetil	2 x 1 g	2 x 1g	2 x 1g	87	174 g	
Methylprednisolon	1mg/kg	68 mg	68 mg	1	68 mg	
<i>Patient mit dem Durchschnittsgewicht von 75,6 kg</i>						
Ciclosporin	3mg/kg als (2 x 1,5mg/kg)	226,8 mg	2 x (100 mg +10 mg)	87	19.140 mg	
Mycophenolatmofetil	2 x 1 g	2 x 1g	2 x 1g	87	174 g	
Methylprednisolon	1mg/kg	76 mg	76 mg	1	76 mg	
Wirkstoff	Hersteller	Handelsname	Packungsgröße	Anzahl Packungen	AAP	GKV-relevante Kosten
<i>Patient mit einem Gewicht von 68,3 kg</i>						1.183,35 €
Ciclosporin						
Ciclosporin	Mylan dura	CICLOSPORIN dura 100 mg Weichkapseln	100	1	321,18 €	319,38 €
Ciclosporin	Dexcel Pharma GmbH	DEXIMUNE 100 mg Weichkapseln	90	1	294,80 €	293,00 €
Kosten Ciclosporin						612,38 €
Mycophenolatmofetil						
Mycophenolatmofetil	Lyomark Pharma	MYCOPHENOLAT MOFETIL Accord 500 mg Filmtabletten	150	2	2 x 249,31 €	2 x 236,04 €
Mycophenolatmofetil	Lyomark Pharma	MYCOPHENOLAT MOFETIL Accord 500 mg Filmtabletten	50	1	86,12 €	80,75 €
Kosten Mycophenolatmofetil						552,83 €
Methylprednisolon						
Methylprednisolon	Galenpharma GmbH	METYPRED 125 mg GALEN Trockensubst.m. Lösungsm.	1	1	22,67 €	18,14 €
Kosten Methylprednisolon						18,14 €

Wirkstoff	Hersteller	Handelsname	Packungsgröße	Anzahl Packungen	AAP	GKV-relevante Kosten
<i>Patient mit einem Gewicht von 75,6 kg</i>						1.276,95 €
Ciclosporin						
Ciclosporin	Mylan dura	CICLOSPORIN dura 100 mg Weichkapseln	100	1	321,18 €	319,38 €
Ciclosporin	Dexcel Pharma GmbH	DEXIMUNE 100 mg Weichkapseln	90	1	294,80 €	293,00 €
Ciclosporin	Novartis	SANDIMMUN Optoral 10 mg Weichkapseln	100	2	2 x 48,60 €	2 x 48,60 €
Kosten Ciclosporin						705,98 €
Mycophenolatmofetil						
Mycophenolatmofetil	Lyomark Pharma	MYCOPHENOLAT MOFETIL Accord 500 mg Filmtabletten	150	2	2 x 249,31 €	2 x 236,04 €
Mycophenolatmofetil	Lyomark Pharma	MYCOPHENOLAT MOFETIL Accord 500 mg Filmtabletten	50	1	86,12 €	80,75 €
Kosten Mycophenolatmofetil						552,83 €
Methylprednisolon						
Methylprednisolon	Galenpharma GmbH	METYPRED 125 mg GALEN Trockensubst.m. Lösungsm.	1	1	22,67 €	18,14 €
Kosten Methylprednisolon						18,14 €

AAP: Apothekenabgabepreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Quelle: (Chiesi GmbH 2014, Lauer-Fischer 2014a, 2014b, 2014c)

Zur Berechnung der Kosten für die Spinal- oder Regionalanästhesie vor der intramuskulären Anwendung von Alipogentiparvovec wurden die entsprechenden Gebührenordnungspositionen aus dem EBM herangezogen, die für eine Spinal- oder Regionalanästhesie abrechenbar sind (siehe Tabelle 3-G) (Chiesi GmbH 2014; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014). Dabei wird angenommen, dass die intramuskuläre Anwendung aufgrund der Anzahl an 46 bzw. 50 Injektionsstellen mindestens 45 Minuten, aber weniger als 60 Minuten dauern wird.

Tabelle 3-G: Berechnung der Kosten der Spinal- oder Regionalanästhesie

EBM-Ziffer	Beschreibung	Punkte	Kosten	Abrechenbar
05211	Anästhesiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	95	9,62 €	
05212	Anästhesiologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahrs	111	11,24 €	
	<i>Durchschnittliche Kosten Anästhesiologische Grundpauschale</i>		10,43 €	1
05220	Zuschlag für die anästhesiologische Grundversorgung gemäß Allgemeiner Bestimmung 4.3.8 zu den Gebührenordnungspositionen 05210 bis 05212 einmal im Behandlungsfall	75	7,60 €	1
05230	Aufwandsersatzung für das Aufsuchen eines Kranken in der Praxis eines anderen Arztes oder Zahnarztes zur Durchführung der Leistung entsprechend der Gebührenordnungspositionen 01856 oder 01913, von Anästhesien/Narkosen dieses Kapitels oder des Kapitels 31	57	5,77 €	1
05330	Anästhesie und/oder Narkose , bis zu einer Schnitt-Naht-Zeit bzw. Eingriffszeit von 15 Minuten, zuzüglich der prä- und postanästhesiologischen Rüstzeiten, mittels eines oder mehrerer der nachfolgend genannten Verfahren: - Plexusanästhesie und/oder - Spinal- und/oder Periduralanästhesie und/oder - Intravenöse regionale Anästhesie einer Extremität und/oder Kombinationsnarkose mit Maske, Larynxmaske und/oder endotracheale Intubation	840	85,09 €	1
05331	Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 05330 bei Fortsetzung einer Anästhesie und/oder Narkose , je weitere vollendete 15 Minuten Schnitt-Naht-Zeit bzw. Eingriffszeit	248	25,12 €	2
05350	Beobachtung und Betreuung eines Patienten nach einem operativen oder diagnostischen Eingriff im Anschluss an die Leistung entsprechend der Gebührenordnungsposition 05330	502	50,85 €	1
Summe				209,98 €

Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014)

Die Anwendung von Alipogentiparvovec durch einen in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Gentherapeutika erfahrenen Arzt erzeugt keine zusätzlichen Kosten, da davon auszugehen ist, dass Patienten mit LPLD ohnehin bereits durch einen Arzt behandelt werden, der in der Behandlung solcher Patienten erfahren ist.

Intramuskuläre Injektionen sind laut dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab bereits in der Versichertenpauschale enthalten, bzw. sind ein möglicher Bestandteil der Grundpauschale. Daher können für die intramuskulären Injektionen, unabhängig von der Anzahl der Injektionen, keine eigenen Kosten angesetzt werden. Ebenso können Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektionen nicht in Form einer spezifischen Gebührenordnungsposition gesondert abgerechnet werden (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014). Allerdings kann die entsprechende Gebührenordnungsposition für eine sonografische Untersuchung von Gelenken und/oder umschriebenen Strukturen des Bewegungsapparates (Sehne, Muskel, Bursa) angesetzt werden (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014).

Tabelle 3-H: Berechnung der Kosten der Ultraschall-gesteuerten Injektion pro Injektion

EBM-Ziffer	Beschreibung	Kosten
33050	Sonografische Untersuchung von Gelenken und/oder umschriebenen Strukturen des Bewegungsapparates (Sehne, Muskel, Bursa) mittels B-Mode-Verfahren	8,10 €

Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014)

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Alipogentiparvovec (Glybera®)	Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipase-defizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind	Absicherung der Diagnose LPLD durch einen Gentest	708,10 €	12.037,70 €- 24.783,50 €
		Überwachung der Behandlung durch Messung neutralisierender Antikörper und möglicher T-Zell-Reaktivität	102,20 €	1.737,40 €- 3.577,00 €
		Untersuchung auf das Vorliegen aktiver Infektionskrankheiten	6,35 €	107,95 € 222,25 €
		Bestimmung der LPL-Proteinmasse	0,00 €	0,00 €
		Immunsuppressive Behandlung • Gewicht 68,3 kg • Gewicht 75,6 kg	• 1.183,35 € • 1.276,95 €	• 20.116,95 € 41.417,25 € • 21.708,15 € 44.693,25 €
		Spinal- oder Regionalanästhesie	209,98 €	3.569,66 €- 7.349,30 €
		Anwendung nur durch einen in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Gentherapeutika erfahrenen Arzt	0,00 €	0,00 €
		Verabreichung von Alipogentiparvovec in einer Sitzung mittels mehrerer intramuskulärer Injektionen in die Beine	0,00 €	0,00 €
		Immunsuppressive Behandlung • Gewicht 68,3 kg • Gewicht 75,6 kg	• 372,60 € • 405,00 €	• 6.334,20 € 13.041,00 € • 6.885,00 € 14.175,00 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<i>Patient mit einem Gewicht von 68,3 kg</i>			
Alipogentiparvovec (Glybera [®])	Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind	1.168.887,05 €	19.871.079,85 €- 40.911.046,75 €
<i>Patient mit einem Gewicht von 75,6 kg</i>			
Alipogentiparvovec (Glybera [®])	Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind	1.270.430,83 €	21.597.324,11 €- 44.465.079,05 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument

bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Alipogentiparvovec ist die erste zugelassene Gentherapie und zugleich die erste zugelassene Therapie mit kurativem Ansatz in der Indikation „Erwachsene, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind“. Die Zielpopulation von Alipogentiparvovec umfasst 17-35 Patienten.

Die Behandlung mit Alipogentiparvovec ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sowie einen der sonstigen Bestandteile von Alipogentiparvovec, bei Patienten mit Immundefizienz, Patienten mit erhöhter Blutungsneigung sowie bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva kontraindiziert. Thrombozytenaggregationshemmer und sonstige gerinnungshemmende Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit den Injektionen von Alipogentiparvovec angewendet werden (Chiesi GmbH 2014).

Aufgrund der einmaligen Behandlung mit Alipogentiparvovec wird mit einer sehr geringen Zahl an Therapieabbrüchen gerechnet.

Aufgrund der hier dargestellten Charakteristika von Alipogentiparvovec sowie der Indikation ist eine objektive Schätzung des Versorgungsanteils zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Aus Gesprächen mit klinischen Experten, die Patienten im Indikationsgebiet behandeln, geht der pharmazeutische Unternehmer von einem Versorgungsanteil von 17 bis 35 Patienten aus.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auf Basis des erwarteten Versorgungsanteils im ambulanten Versorgungsbereich im Vergleich zur Zielpopulation ergeben sich für die Jahrestherapiekosten die folgenden Änderungen (siehe Tabelle 3-I).

Tabelle 3-I: Jahrestherapiekosten GKV-Versorgungsanteile

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV- Versorgungsanteil in Euro ^a
<i>Patient mit einem Gewicht von 68,3 kg</i>			
Alipogentiparvovec (Glybera [®])	Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind	1.166.304,47 €	19.871.079,85 €- 40.911.046,75 €
<i>Patient mit einem Gewicht von 75,6 kg</i>			
Alipogentiparvovec (Glybera [®])	Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind	1.270.430,83 €	21.597.324,11 €- 44.465.079,05 €

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.3 war keine Recherche in offiziellen Quellen oder bibliografischen Datenbanken notwendig.

Die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM sowie der Lauer-Taxe entnommen (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014, Lauer-Fischer 2014a, 2014b, 2014c). Die aktuelle Fachinformation zu Alipogentiparvovec wurde auf der Internetseite der European Medicines Agency eingesehen (Chiesi GmbH 2014). Die Studienberichte zu Alipogentiparvovec liegen dem pharmazeutischen Unternehmer vor (uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c).

Das Angebot beim Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik hat der Hersteller zur Erstellung dieses Dossiers eingeholt (Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik 2013).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Chiesi GmbH 2014 *Fachinformation Glybera® Glybera 3×10^{12} Genomkopien/ml Injektionslösung* (Stand April 2014). Chiesi GmbH.
2. GKV Spitzenverband (GKV-SV) 2013 *Thema: Apothekenhonorierung: Apothekenabschlag*. GKV Spitzenverband (GKV-SV). Zugriff am: 16.07.2014, http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema_apothekenhonorierung_1.jsp.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2014 *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2014*. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Zugriff am: 12.08.2014, <http://www.kbv.de>.
4. Lauer-Fischer 2014a *Ciclosporin (Auszug aus der Lauer-Taxe)*. Lauer Taxe. Zugriff am: 25.08.2014, <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
5. Lauer-Fischer 2014b *Methylprednisolon (Auszug aus der Lauer-Taxe)*. Lauer Taxe. Zugriff am: 25.08.2014, <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.

6. Lauer-Fischer 2014c *Mycophenolatmofetil (Auszug aus der Lauer-Taxe)*. Lauer Taxe. Zugriff am: 25.08.2014, <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
7. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2011 *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung - 2009*. Statistisches Bundesamt (Destatis). Zugriff am: 09.05.2014, https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile.
8. uniQure biopharma B.V. 2014a *Studienbericht der Studie CT-AMT-011-02 und CT-AMT-11-02EXT: CT-AMT-011-02: An open-label study to assess the efficacy and safety of alipogene tiparvovec (AMT-011), human lipoprotein lipase S447X, expressed by an adeno-associated viral vector after intramuscular administration in lipoprotein lipase-deficient adult subjects CT-AMT-11-02EXT: An open-label extension study to assess the long-term efficacy and safety of alipogene tiparvovec (AMT-011), human lipoprotein lipase S447X, expressed by an adeno-associated viral vector in lipoprotein lipase-deficient adult subjects. Data on file.*
9. uniQure biopharma B.V. 2014b *Studienbericht der Studie PREPARATION-01-1.2 und CT-AMT-010-01: PREPARATION-01-1.2: Pre-monitoring LPL-deficient Patient Analysis Prior to Trial Enrolment in Triglyceride lowering LPL-Gene Therapy & CT-AMT-010-01: A Study to Determine the Safety and Efficacy in Lipoprotein Lipase-Deficient Subjects after Intramuscular Administration of AMT-010, an Adeno-Associated Viral Vector Expressing Human Lipoprotein Lipase S447X. Data on file.*
10. uniQure biopharma B.V. 2014c *Studienbericht Studie CT-AMT-011-01: A Study to Determine the Safety and Efficacy in Lipoprotein Lipase-Deficient Subjects after Intramuscular Administration of AMT 011, an Adeno Associated Viral Vector Expressing Human Lipoprotein Lipase S447X. Data on file.*
11. Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik 2013 *Angebot zur Bestimmung der Lipoproteinlipase (LPL)-Defizienz: Data on file.* Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik, Martinsried.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben in Abschnitt 3.4.1 wurden der Fachinformation von Alipogentiparvovec entnommen (Chiesi GmbH 2014). Die Verweise auf die Abschnitte beziehen sich entsprechend auf die Fachinformation.

Dosierung und Art der Anwendung

Glybera sollte nur dann angewendet werden, wenn die Diagnose einer LPLD durch einen geeigneten Gentest gesichert wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Die Therapie mit Glybera darf nur von einem in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Gentherapeutika erfahrenen Arzt verschrieben und unter seiner Aufsicht angewendet werden. Ein Einverständnis des Patienten muss vorliegen. Die Anwendung von Glybera ist ärztlich zu überwachen, eine geeignete medizinische Notfallausrüstung muss für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion immer griffbereit zur Verfügung stehen.

Dosierung

Die Gesamtdosis von Glybera darf 1×10^{12} gc/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Glybera ist nur für eine einmalige Anwendung zugelassen. Es liegen keine Daten zur wiederholten Anwendung von Glybera vor. Daher sollte die Behandlung mit Glybera nicht wiederholt werden.

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 Behandlung sollte durch Messung neutralisierender Antikörper und möglicher T-Zell-Reaktivität gegen AAV1 und LPL^{S447X} vor der Anwendung sowie 6 und 12 Monate nach der Behandlung überwacht werden.

Für die Berechnung der Anzahl an Durchstechflaschen muss das Gewicht des Patienten auf das nächste ganze Kilogramm gerundet werden. Das Gewicht des Patienten muss durch 3 dividiert und auf die nächste ganze Zahl aufgerundet werden. Dies ergibt die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen.

Für die Berechnung der Zahl der Injektionsstellen und der Zahl der Spritzen muss das Gewicht des Patienten auf das nächste ganze Kilogramm gerundet werden. Das Gewicht des Patienten muss durch 3 dividiert werden, dann muss diese nicht aufgerundete Zahl mit 2 multipliziert und das Ergebnis auf die nächste ganze Zahl aufgerundet werden. Dies ergibt die Zahl der Injektionsstellen und die Zahl der benötigten 0,5 ml-Spritzen.

Beispiele für typische Dosierungsschemata auf der Grundlage des Körpergewichts von Patienten sind in Tabelle 3-J aufgeführt:

Tabelle 3-J: Dosierungsschemata für Glybera

Körpergewicht (kg)	Anzahl der Durchstechflaschen (1 ml)	Anzahl der 0,5 ml-Spritzen	Anzahl der Injektionsstellen
40	14	27	27
50	17	34	34
60	20	40	40
65	22	44	44
70	24	47	47
75	25	50	50
80	27	54	54
90	30	60	60

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).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glybera bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Hierzu liegen keine Daten vor.

Ältere Menschen

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Glybera bei älteren Menschen sind begrenzt.

Dosisanpassungen für Glybera sind bei älteren Menschen nicht erforderlich. Allerdings kann für Immunsuppressiva eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Nieren- und Leberfunktionseinschränkung

Die Erfahrungen in der Anwendung von Glybera bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionseinschränkung sind begrenzt.

Es ist keine Dosisanpassung für Glybera erforderlich.

Art der Anwendung

Der Patient erhält mehrere intramuskuläre Injektionen von jeweils 0,5 ml (eine Spritze pro Injektion). Die Injektionen sind unter aseptischen Bedingungen, z.B. durch Verwendung von jodhaltigen Desinfektionsmitteln, auf die Muskeln an verschiedenen Stellen beider Ober- und Unterschenkel zu verteilen.

Aufgrund der erforderlichen Anzahl von Injektionen wird eine Spinal- oder Regionalanästhesie vor der intramuskulären Anwendung empfohlen. Bei Kontraindikationen für ein solches Verfahren wird stattdessen eine tiefe Sedierung empfohlen.

Glybera darf unter keinen Umständen intravaskulär gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4). Um eine sichere intramuskuläre Injektion zu gewährleisten, wird eine Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektion empfohlen.

Für Anweisungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Glybera.
- 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 (siehe Abschnitt 4.6).

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 (siehe Abschnitt 6.6).

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.

Diät

Den Patienten ist anzuraten, ihre bisherige fettarme Standarddiät beizubehalten und auch weiterhin auf das Trinken von Alkohol zu verzichten.

Diabetiker

Die Datenlage zur Anwendung bei Diabetikern ist begrenzt. Ein Diabetes mellitus findet sich häufig bei Patienten mit schwersten Symptomen einer LPLD. Die Möglichkeit der Behandlung diabetischer Patienten mit LPLD sollte vom Arzt sorgfältig abgewogen werden.

Immunsuppressiva (siehe Abschnitt 5.2)

Unmittelbar vor der Einleitung einer Behandlung mit Immunsuppressiva und vor der Injektion von Glybera muss der Patient auf das Vorliegen einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden. Sollte eine Infektionskrankheit vorliegen, muss der Beginn der Behandlung verschoben werden bis der Patient vollständig genesen ist.

Thromboembolische Ereignisse

LPLD geht mit Hyperviskosität/Hyperkoagulabilität des Blutes einher, daher können eine Spinalanästhesie und mehrfache intramuskuläre Injektionen das Risiko (thrombo)embolischer Ereignisse bei und kurz nach der Gabe von Glybera weiter erhöhen. Vor der Anwendung von Glybera wird eine jeweilige Bewertung des Risikoprofils im Einzelfall empfohlen. Zur Prophylaxe sind die geltenden lokalen oder internationalen Leitlinien einzuhalten (Siehe dazu auch Abschnitt 4.5).

Zell- und Gewebespenden

Mit Glybera behandelte Patienten dürfen kein Blut und auch keine Organe, Gewebe und Zellen zur Transplantation spenden. Dieser Hinweis ist auch dem Glybera-Patientenpass zu entnehmen.

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 47,5 mg Natrium bei 27 Injektionen pro Anwendung bis zu 105,6 mg Natrium bei 60 Injektionen pro Anwendung. Dies ist bei Patienten zu berücksichtigen, die sich natriumarm ernähren müssen. Das Produkt enthält weniger als

1 mmol (39 mg) Kalium pro Anwendung an 27-60 Injektionsstellen, d.h. es ist im Wesentlichen kaliumfrei.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abgesehen von nicht-klinischen und klinischen Studien mit Mycophenolatmofetil und Ciclosporin wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Thrombozytenaggregationshemmende oder sonstige gerinnungshemmende Arzneimittel dürfen nicht zeitgleich mit der Injektion von Glybera angewendet werden. Vor der Gabe von Glybera sollte eine Normalisierung der Gerinnungsparameter angestrebt werden. Thrombozytenaggregationshemmende oder sonstige gerinnungshemmende Arzneimittel dürfen spätestens 1 Woche vor den Injektionen in die Beine nicht mehr angewendet werden und frühestens 1 Tag nach den Injektionen erneut gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums ist bei LPLD-Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da dies die zugrundeliegende Erkrankung verschlimmern kann.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen sind darauf hinzuweisen, in Übereinstimmung mit den Leitlinien für Immunsuppressiva mindestens 12 Monate lang ab Beginn der Therapie (9 Monate nach Beendigung der Anwendung von Immunsuppressiva) eine Barrieremethode zur zuverlässigen Schwangerschaftsverhütung anzuwenden. Daher wird empfohlen, mindestens 12 Monate nach der Anwendung von Glybera eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.

Die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums ist bei LPLD-Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da dies die zugrundeliegende Erkrankung verschlimmern kann.

Männlichen Patienten, einschließlich vasktomierten Männern, ist anzuraten, mindestens 12 Monate nach der Gabe von Glybera eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.

Schwangerschaft

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Glybera bei Schwangeren sind äußerst begrenzt. Tierexperimentelle Studien haben keine gesundheitsschädlichen Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung durch Glybera gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Glybera darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Frau überwiegt die möglichen Risiken für das ungeborene Kind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glybera in die Muttermilch übergeht. Glybera darf bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung von Glybera auf die Fertilität vor. Es wurden keine tierexperimentellen Untersuchungen zur Fertilität bei männlichen und weiblichen Tieren durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Glybera hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Glybera wurde häufig Benommenheit oder Schwindelgefühl beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen Benommenheit oder Schwindelgefühl auftritt, ist anzuraten, keinesfalls ein Fahrzeug zu steuern und auch keine Maschinen zu bedienen.

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung sind Schmerzen im Bein, die bei etwa einem Drittel der Patienten auftreten. Bei einem Patienten wurde 7 Wochen nach der Therapie eine Lungenembolie diagnostiziert. Angesichts der kleinen Patientenpopulation und der kleinen Kohorten sind die erfassten unerwünschten Reaktionen und schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen als nicht repräsentativ für die Art und Häufigkeit dieser Ereignisse anzusehen.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Reaktionen

Die unerwünschten Reaktionen sind unten stehend gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA-) Systemorganklasse und nach Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Reaktionen in absteigender Schwere aufgeführt.

Tabelle 3-K: Tabellarische Auflistung unerwünschter Reaktionen

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit, Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Brennen, Benommenheit, Schwindelgefühl, Ameisenlaufen, Praesynkope
Augenerkrankungen		Lipaemia retinalis
Gefäßerkrankungen		Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Belastungsdyspnoe, Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Übelkeit, Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Xanthom, abnormes Haarwachstum, palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen in einer Extremität	Arthritis, Gliederbeschwerden, Muskelspasmen, Muskelzerrung, muskuloskeletale Steifigkeit, Myalgie, Nackenschmerzen, Gefühl der Schwere
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung, Hyperthermie	Schüttelfrost, Schmerzen an der Injektionsstelle, peripheres Ödem, Fieber
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Prellung	Beschwerden an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle

Immunogenität

Trotz der Anwendung von Immunsuppressiva wurde eine Immunreaktion beobachtet.

In klinischen Studien zu Glybera waren bei 18 der 27 Probanden schon vor der Behandlung Antikörper gegen die Proteinhülle des Adeno-assoziierten Virus (AAV) vorhanden. Nach der Anwendung von Glybera waren bei allen Probanden Anti-AAV-Antikörper nachzuweisen (erstmaliges Auftreten bzw. Anstieg präexistierender Antikörper). Die klinische Relevanz dieser Antikörperreaktion ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.2 zur wiederholten Anwendung).

Ein Neutralisationstest wurde nicht durchgeführt.

T-Zell-Reaktionen gegen AAV wurden bei etwa der Hälfte der Probanden nur nach der Therapie beobachtet. Bei keinem der Probanden wurde eine T-Zell-Reaktion gegen LPL festgestellt.

Mit Ausnahme eines Falles mit Fieber (39,9°C) in Studie CT-AMT-011-01, das sich innerhalb eines Tages normalisierte, traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Glybera oder Immunsuppressiva auf.

Überdosierung

Nicht-klinische Untersuchungen mit Dosen, die zehnmals höher als die empfohlene Dosis (1×10^{13} gc/kg) waren, führten zu keinen allgemeinen systemischen, unerwünschten Anzeichen oder Symptomen. Für den Fall einer Überdosierung wird eine symptomatische und supportive Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes angeraten.

Falls versehentlich zwei Dosen an derselben Stelle verabreicht werden, kann dies zu einer verstärkten lokalen Reaktion wie Bildung von blauen Flecken und vermehrter Empfindlichkeit führen.

Lokale Schmerzen oder erhöhte Empfindlichkeit können symptomatisch mit lokalen oder systemischen Schmerzmitteln behandelt werden.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Abschnitt des EPAR Anhangs „sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ finden sich folgende Angaben (European Medicines Agency (EMA) 2012a):

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Zulassung muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1. der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Zulassung verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan und im Plan zur Überwachung der Wirksamkeit dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung, und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

PSURs

Bis vom CHMP anderweitig entschieden, muss der PSUR-Einreichungszyklus des Arzneimittels einem halbjährlichen Zyklus folgen (European Medicines Agency (EMA) 2012a).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

„Die Mitgliedstaaten müssen mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Einzelheiten eines Programms mit beschränktem Zugang und eines Krankheitsregisters vereinbaren. Dabei ist sicherzustellen, dass Glybera nur dann abgegeben wird, wenn die an der Behandlung des Patienten beteiligten Ärzte bzw. die medizinischen Fachkräfte das Schulungsmaterial erhalten haben und wenn der verordnende Arzt bestätigt, dass der Patient sein Einverständnis zur Aufnahme in das Register erteilt hat (European Medicines Agency (EMA) 2012b).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im Assessment Report veröffentlicht wurden, sind in Tabelle 3-L dargestellt.

Tabelle 3-L: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
1) Muskelschmerzen oder -verletzung	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Abschnitt 4.2: “Die Therapie mit Glybera darf nur von einem in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Gentherapeutika erfahrenen Arzt verschrieben und unter seiner Aufsicht angewendet werden” und “Um eine sichere intramuskuläre Injektion zu gewährleisten, wird eine Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektion empfohlen.”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten</p> <p>Programm mit beschränktem Zugang</p> <p>Patiententagebuch (vor und nach Behandlung)</p>
2) Fieber nach der Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Abschnitt 4.4: “Unmittelbar vor der Einleitung einer Behandlung mit Immunsuppressiva und vor der Injektion von Glybera muss der Patient auf das Vorliegen einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden. Sollte eine Infektionskrankheit vorliegen, muss der Beginn der Behandlung verschoben werden bis der Patient vollständig genesen ist.”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten</p> <p>Programm mit beschränktem Zugang</p> <p>Patiententagebuch (vor und nach Behandlung)</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
3) Immunreaktion auf die Kapsidproteine oder das Transgens	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • Untersuchung der Immunreaktion vor Beginn der Behandlung sowie 6 und 12 Monate danach in einer klinischen Studie • Neu-Evaluation der Antikörper-Antwort in der Studie CT-AMT-011-01 • LPLD Register 	<p>SmPC section 4.2: “Unmittelbar vor der Einleitung einer Behandlung mit Immunsuppressiva und vor der Injektion von Glybera muss der Patient auf das Vorliegen einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden. Sollte eine Infektionskrankheit vorliegen, muss der Beginn der Behandlung verschoben werden bis der Patient vollständig genesen ist.”</p> <p>SmPC section 4.4: “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).”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten</p> <p>Programm mit beschränktem Zugang</p> <p>Patiententagebuch (vor und nach Behandlung)</p> <p>“Angesichts einer potentiellen Immunreaktion gegen zelluläre DNA, SF+-Protein oder kombiniertes SF+/Baculovirus-Protein, residuelle Rep- und Cap-Gene sowie rcAAV-Verunreinigungen in Glybera muss der Inhaber der Zulassung zudem die Sensitivität dieser Verunreinigungstests erhöhen. Die Validierung von Freisetzungstests für zelluläre DNA, SF+-Protein oder kombiniertes SF+/Baculovirus-Protein, residuelle Rep- und Cap-Gene und rcAAV ist abzuschließen und die Arzneimittelspezifikationen sind [...] entsprechend zu überarbeiten.”</p>
4) Risiken in Verbindung mit Spinalanästhesie	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Spinal- oder Regionalanästhesie sollte ausschließlich durch einen erfahrenen Anästhesisten angewendet werden.</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten</p> <p>Programm mit beschränktem Zugang</p> <p>Patiententagebuch (vor und nach Behandlung)</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
5) Hämatome, Hämorrhagie oder Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Die Anwendung muss durch einen erfahrenen Arzt und wie in Abschnitt 4.2 beschrieben erfolgen: “Um eine sichere intramuskuläre Injektion zu gewährleisten, wird eine Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektion empfohlen.”</p> <p>“Die Therapie mit Glybera darf nur von einem in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Gentherapeutika erfahrenen Arzt verschrieben und unter seiner Aufsicht angewendet werden”</p> <p>Abschnitt 4.3: “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.”</p> <p>Abschnitt 4.5: “Thrombozytenaggregationshemmende oder sonstige gerinnungshemmende Arzneimittel dürfen nicht zeitgleich mit der Injektion von Glybera angewendet werden. Vor der Gabe von Glybera sollte eine Normalisierung der Gerinnungsparameter angestrebt werden. Thrombozytenaggregationshemmende oder sonstige gerinnungshemmende Arzneimittel dürfen spätestens 1 Woche vor den Injektionen in die Beine nicht mehr angewendet werden und frühestens 1 Tag nach den Injektionen erneut gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten Programm mit beschränktem Zugang Patiententagebuch (vor und nach Behandlung)</p>
6) Systemische Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Die Anwendung muss durch einen erfahrenen Arzt gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation erfolgen. Abschnitt 4.2: “Glybera darf unter keinen Umständen intravaskulär gegeben werden” und “Um eine sichere intramuskuläre Injektion zu gewährleisten, wird eine Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektion empfohlen.”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten Programm mit beschränktem Zugang Patiententagebuch (vor und nach Behandlung)</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
7) Gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva und spätes Einsetzen von Inflammation	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.4: “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).”</p> <p>Abschnitt 4.4: “Unmittelbar vor der Einleitung einer Behandlung mit Immunsuppressiva und vor der Injektion von Glybera muss der Patient auf das Vorliegen einer aktiven Infektionskrankheit jeglicher Art untersucht werden. Sollte eine Infektionskrankheit vorliegen, muss der Beginn der Behandlung verschoben werden bis der Patient vollständig genesen ist.”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten</p> <p>Programm mit beschränktem Zugang</p> <p>Patiententagebuch (vor und nach Behandlung)</p>
8) Risiko in Verbindung mit dem Absetzen der Antikoagulanzen und (thrombo)embolischer Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Abschnitt 4.4: “LPLD geht mit Hyperviskosität/Hyperkoagulabilität des Blutes einher, daher können eine Spinalanästhesie und mehrfache intramuskuläre Injektionen das Risiko (thrombo)embolischer Ereignisse bei und kurz nach der Gabe von Glybera weiter erhöhen. Vor der Anwendung von Glybera wird eine jeweilige Bewertung des Risikoprofils im Einzelfall empfohlen. Zur Prophylaxe sind die geltenden lokalen oder internationalen Leitlinien einzuhalten (Siehe dazu auch Abschnitt 4.5).”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten</p> <p>Programm mit beschränktem Zugang</p> <p>Patiententagebuch (vor und nach Behandlung)</p>
9) Eingeschränkte der Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • Klinische Studie, um Chylomikronen-Daten über 12 neue Patienten und gesunde Freiwillige zu erhalten • Langzeit Beobachtung der Studie CT-AMT-011-01 	<p>Abschnitt 4.4: “Diät: Den Patienten ist anzuraten, ihre bisherige fettarme Standarddiät beizubehalten und auch weiterhin auf das Trinken von Alkohol zu verzichten.”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten</p> <p>Programm mit beschränktem Zugang</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
10) Risiko des Übergangs in die Keimbahn	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Abschnitt 4.6: Kontrazeption bei Männern und Frauen</p> <p>“Gebärfähige Frauen sind darauf hinzuweisen, in Übereinstimmung mit den Leitlinien für Immunsuppressiva mindestens 12 Monate lang ab Beginn der Therapie (9 Monate nach Beendigung der Anwendung von Immunsuppressiva) eine Barrieremethode zur zuverlässigen Schwangerschaftsverhütung anzuwenden. Daher wird empfohlen, mindestens 12 Monate nach der Anwendung von Glybera eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.</p> <p>Die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums ist bei LPLD-Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da dies die zugrundeliegende Erkrankung verschlimmern kann.</p> <p>Männlichen Patienten, einschließlich vasktomierten Männern, ist anzuraten, mindestens 12 Monate nach der Gabe von Glybera eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.“</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten</p> <p>Programm mit beschränktem Zugang</p>
11) Tumorigenität	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Die Informationen befinden sich in Abschnitt 5.3 “Es wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt. In Studien zur Toxizität wurde jedoch kein vermehrtes Tumorwachstum festgestellt. Obwohl kein vollständig passendes Tiermodell vorliegt, um das tumorigene Potential zu untersuchen, geben die verfügbaren toxikologischen Daten keine Hinweise auf Tumorigenität.”</p> <p>Zu diesem Zeitpunkt sind keine Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich.</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
12) Umgang von medizinischem Fachpersonal (mit Glybera) und anderer Mitarbeiter/ Übertragung auf Dritte	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten 	<p>Abschnitt 4.2: “Die Therapie mit Glybera darf nur von einem in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Gentherapeutika erfahrenen Arzt verschrieben und unter seiner Aufsicht angewendet werden”</p> <p>Abschnitt 4.4: “Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Die für solche Produkte geltenden lokalen Bestimmungen zur biologischen Sicherheit sind zu beachten”</p> <p>Abschnitt 6.6: “Im Hinblick auf die Handhabung und Entsorgung von Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten, sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu beachten.</p> <p>Arbeitsoberflächen und -materialien, die möglicherweise mit Glybera in Kontakt gekommen sind, müssen mindestens 10 Minuten lang mit geeigneten viruziden Desinfektionsmitteln, die auch gegen Viren ohne Hüllen wirksam sind (wie Hypochlorit und chlorfreisetzende Verbindungen), dekontaminiert werden.”</p> <p>“Glybera wird in einer patientenspezifischen Packung angeboten und enthält daher die exakte Anzahl der vom jeweiligen Patienten benötigten Durchstechflaschen, die auf der Grundlage des Körpergewichts dieses Patienten berechnet wird.”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten Programm mit beschränktem Zugang</p>
13) Risiken bei Gebrauch außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Laut Abschnitt 4.1: “ 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.”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten Programm mit beschränktem Zugang</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
14) Risiken in Verbindung mit (unbeabsichtigter) mehrmaliger Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Glybera ist laut Abschnitt 4.2 für eine einmalige Anwendung je Patient vorgesehen: “Glybera ist nur für eine einmalige Anwendung zugelassen. Es liegen keine Daten zur wiederholten Anwendung von Glybera vor. Daher sollte die Behandlung mit Glybera nicht wiederholt werden.”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten</p> <p>Programm mit beschränktem Zugang</p>
15) Langzeit Effekte des neuen Gentherapie-Verfahrens	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register • Langzeit Beobachtung der Studie CT-AMT-011-01 	<p>Entsprechend der Informationen in Abschnitt 4.2 “Die Therapie mit Glybera darf nur von einem in der Behandlung von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Gentherapeutika erfahrenen Arzt verschrieben und unter seiner Aufsicht angewendet werden”</p> <p>Abschnitt 4.4 “Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Die für solche Produkte geltenden lokalen Bestimmungen zur biologischen Sicherheit sind zu beachten”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten</p> <p>Programm mit beschränktem Zugang</p>
16) Anwendung in der Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Abschnitt 4.6:</p> <p>“Schwangerschaft: Die Erfahrungen mit der Anwendung von Glybera bei Schwangeren sind äußerst begrenzt. Tierexperimentelle Studien haben keine gesundheitsschädlichen Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung durch Glybera gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Glybera darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Frau überwiegt die möglichen Risiken für das ungeborene Kind.</p> <p>Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Glybera in die Muttermilch übergeht. Glybera darf bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.“</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten</p> <p>Programm mit beschränktem Zugang</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
17) Anwendung bei pädiatrischen Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten • LPLD Register 	<p>Glybera wird gemäß Abschnitt 4.1 bei erwachsenen Patienten angewendet: “Glybera wird angewendet bei Erwachsenen”</p> <p>Abschnitt 4.2: “Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glybera bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Hierzu liegen keine Daten vor.”</p> <p>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten</p> <p>Programm mit beschränktem Zugang</p>

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Alipogentiparvovec ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die im Abschnitt 3.4.1 bis Abschnitt 3.4.4 genannten. Die Anforderungen an die Qualitätsgesicherte Anwendung finden sich im Risk-Management-Plan und in der Fachinformation (Chiesi GmbH 2014, European Medicines Agency (EMA) 2012a, 2012b, 2012c).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen im Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation von Glybera und dem EPAR entnommen (Chiesi GmbH 2014, European Medicines Agency (EMA) 2012a, 2012b, 2012c).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Chiesi GmbH 2014 *Fachinformation Glybera® Glybera 3×10^{12} Genomkopien/ml Injektionslösung* (Stand April 2014). Chiesi GmbH.
2. European Medicines Agency (EMA) 2012a *Anhang I-III Assessment Report Glybera*. European Medicines Agency (EMA), London, 35.
3. European Medicines Agency (EMA) 2012b *Anhang IV Assessment Report Glybera*. European Medicines Agency (EMA), London.
4. European Medicines Agency (EMA) 2012c *Assessment Report Glybera*. European Medicines Agency (EMA). Zugriff am: 25.07.2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002145/WC500135476.pdf.