

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Alipogentiparvovec

Datum der Veröffentlichung: 2. Februar 2015

Inhaltverzeichnis

Inhaltverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund	7
1. Einführung	9
2. Nutzenbewertung.....	11
2.1 Fragestellung	11
2.2 Zulassungsbegründende Studien	11
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	12
2.4 Studiencharakteristika	12
2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	27
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	27
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	28
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	28
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	36
2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	56
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	57
3.1 Design und Methodik.....	57
3.2 Wirksamkeit.....	58
3.3 Sicherheit	61
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
5. Zusammenfassung der Bewertung	64
Referenzen.....	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der klinischen Studien CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 und der Vorbereitungsstudien PREP-01 und PREP-02

Tabelle 2: Interventionen in den klinischen Studien CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 und den Vorbereitungsstudien PREP-01 und PREP-02

Tabelle 3: Charakterisierung der Datenreview-Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation der klinischen Studien CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation der retrospektiven Datenreviews CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05

Tabelle 6: vom pU als patientenrelevant eingestufte und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Tabelle 10: Ergebnisse zur Morbidität aus den Interventionsstudien

Tabelle 11: Ergebnisse zur Morbidität aus dem Datenreview CT-AMT-011-03

Tabelle 12: Vergleich des Risikos von Ereignissen vor und nach der Behandlung im Datenreview CT-AMT-011-03

Tabelle 13: Vergleich des Risikos von Ereignissen mit äquivalentem Zeitraum vor und nach der Behandlung im Datenreview CT-AMT-011-03 für die Patienten im Label

Tabelle 14: Ergebnisse zur Morbidität aus dem Datenreview CT-AMT-011-05

Tabelle 15: Vergleich des Risikos von Ereignissen mit äquivalentem Zeitraum vor und nach der Behandlung im Datenreview CT-AMT-011-05 für alle Patienten

Tabelle 16: Vergleich des Risikos von Ereignissen mit äquivalentem Zeitraum vor und nach der Behandlung im Datenreview CT-AMT-011-05 für die Patienten im Label (n=9)

Tabelle 17: Anzahl und Dauer der Hospitalisierung in Studie CT-AMT-011-03

Tabelle 18: Anzahl und Dauer der Hospitalisierung in Studie CT-AMT-011-05

Tabelle 19: Lebensqualität gemessen mit SF-36 in Studie CT-AMT-011-02

Tabelle 20: UE in CT-AMT-010-01

Seite 4

Tabelle 21: UE in CT-AMT-011-01

Tabelle 22: UE in CT-AMT-011-02

Abkürzungsverzeichnis

AAV (1)	Adeno-assoziiertes Virus (des Serotyps 1)
BMI	Body-Mass-Index
CECT	Contrast Enhanced Computed Tomography
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CM	Chylomikron
CPK	Creatinin-Phosphokinase
CRF	Klinischer Prüfbogen
CRP	C-reaktives Protein
CSA	Ciclosporin
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLT	Dosislimitierende Toxizität
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gc	Genomkopie
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LPL	Lipoproteinlipase
LPLD	Lipoproteinlipase-Defizienz
MCS	Mental Component Score
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMF	Mycophenolatmofetil
MRI	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert

NCI	National Cancer Institute
PCS	Physical Component Score
PT	Prothrombinzeit
PTT	Thromboplastinzeit
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form (36)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende/s Unerwünschte/s Ereignis/se
TG	Triglyzeride
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

Hintergrund

Alipogentiparvovec ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Alipogentiparvovec in seiner Sitzung am 27. Januar 2015 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 29. Oktober 2014 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Februar 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1. Einführung

Lipoproteinlipase-Defizienz

Lipoproteinlipase-Defizienz (LPLD) ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch homozygote oder gemischt heterozygote Mutationen im Lipoproteinlipase- (LPL-) Gen verursacht wird. LPL dient als Katalysator bei der Aufspaltung von Triglyzeriden (TG) und ist für eine effiziente Verteilung der TG zu peripheren Organen wie Skelettmuskel, Fettgewebe und Herzmuskel verantwortlich (Committee for Medical Products for Human Use, CHMP, 2012).

Im nüchternen Zustand baut LPL vorwiegend das von der Leber stammende VLDL (Very Low Density Lipoprotein) ab. Darüber hinaus ist LPL die wichtigste Abbauroute für Chylomikronen (CM), die Nahrungsfette nach einer Mahlzeit transportieren. Durch seine Aktivität wird sichergestellt, dass sich die postprandiale Erhöhung der CM im Kreislauf typischerweise innerhalb weniger Stunden nach einer Mahlzeit klärt. Der Ausfall des LPL-Enzyms führt zu einem verminderten Abbau der CM (CHMP, 2012).

Die Prävalenz der LPLD liegt in der EU bei etwa 2 pro 1 Million Personen (CHMP, 2012). LPLD führt zu Chylomikronämie und extrem erhöhten Serumkonzentrationen von TG. An LPLD erkrankte Personen weisen im nüchternen Zustand Plasma-Triglyzerid-Werte von >11 mmol/l (1000 mg/dl) auf, welche bis zu 113 mmol/l (10.000 mg/dl) erreichen können. TG-Werte im nüchternen Zustand erreichen bei gesunden Personen normalerweise 1 bis 2,3 mmol/l (CHMP, 2012).

Die Krankheit kann sich im Kleinkind- oder Kindesalter durch starke Bauchschmerzen, wiederholte kolikartige Schmerzen und wiederholte Episoden von Pankreatitis bemerkbar machen (Brunzel, 2014, CHMP, 2012). Bei der körperlichen Untersuchung können eruptive Xanthome (Anhäufung von Fett unter der Haut), Lipaemia retinalis und Hepatosplenomegalie auftreten (Brunzel, 2014, CHMP, 2012). Die Schwere der Symptome ist proportional zu dem Grad der Chylomikronämie. Die schwerste mit LPLD assoziierte klinische Komplikation ist akute Pankreatitis, die zu Krankenhausaufenthalten führen kann (CHMP, 2012). Nach mehreren Pankreatitis-Episoden können Erkrankte eine chronische Pankreatitis entwickeln, die letztlich einen permanenten Funktionsausfall des exokrinen und/oder endokrinen Pankreas zur Folge haben kann (CHMP, 2012).

Bestehende TG-senkende Arzneimittel wie Fibrate oder Statine bzw. andere spezifische Therapien sind nicht für die Therapie der LPLD geeignet (CHMP, 2012). Das therapeutische Vorgehen bei LPLD besteht aus einer deutlichen Reduktion der Aufnahme von Fetten (<20 g/Tag oder <15 % der gesamten Kalorienaufnahme) und der Zuführung von mittelkettigen TG (Brunzel, 2014). Das klinische Ziel besteht im Erreichen einer Plasma-TG-Konzentration von <1000 mg/dl. In der Literatur zur LPLD zeigt sich ein uneinheitliches Bild, inwieweit durch eine fettreduzierte Diät Pankreatitiden reduziert oder vermieden werden können.

Alipogentiparvovec und AMT-010

Alipogentiparvovec ist ein Gentherapeutikum. Mittels mehrerer Injektionen gelangt in einer Sitzung ein Adeno-assoziiertes Virus des Serotyps 1 (AAV1) in die Oberschenkelmuskulatur. Das AAV1 setzt dort eine intakte Kopie des LPL^{S447X} Gens ab. Das Vorgängerprodukt zu Alipogentiparvovec ist AMT-010. AMT-010 beinhaltet das gleiche LPL^{S447X} Gen im gleichen AAV1 Vektor wie Alipogentiparvovec, jedoch wurde für AMT-010 ein säugerzellenbasiertes Produktionssystem genutzt, während das Produktionssystem von Alipogentiparvovec auf Insektenzellen basiert.

Alipogentiparvovec ist zugelassen für erwachsene Personen, bei denen eine familiäre 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.

Alipogentiparvovec ist für die einmalige Anwendung zugelassen. Die Anwendung sollte laut Fachinformation nicht wiederholt werden. Die zugelassene Dosierung beträgt 1×10^{12} LPL^{S447X} Genomkopien (gc)/kg Körpergewicht. Je nach Körpergewicht des Patienten berechnet sich bei einer Dosierung von 1×10^{12} LPL^{S447X} gc/kg die Anzahl an benötigten Injektionen. Ein Patient mit 40 kg Körpergewicht benötigt demnach 27 Injektionen, ein Patient mit 90 kg Körpergewicht benötigt 60 Injektionen.

Beginnend drei Tage vor und bis 12 Wochen nach der Anwendung von Alipogentiparvovec sollte laut Fachinformation eine immunsuppressive Behandlung erfolgen: es werden Ciclosporin (3 mg/kg/Tag) und Mycophenolatmofetil (2×1 g/Tag) empfohlen. Außerdem sollte eine halbe Stunde vor der Injektion von Alipogentiparvovec eine intravenöse Gabe von 1 mg/kg Methylprednisolon als Bolus erfolgen.

Die Zulassung ist an die Einrichtung eines Patientenregisters gebunden, in welchem für alle mit Alipogentiparvovec behandelten Patienten Informationen zur Demographie, Sicherheit, Wirksamkeit, Ernährung und Lebensqualität sowie allgemeine Informationen über die Krankheitsepidemiologie gesammelt werden sollen (CHMP, 2012).

2. Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Alipogentiparvovec (Glybera[®]) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung des Zusatznutzens von Alipogentiparvovec basiert auf der Patientenpopulation, für die Alipogentiparvovec zugelassen wurde:

- Erwachsene Patienten, 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.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

- PREP-01: *“Pre-monitoring lipoprotein lipase (LPL)-deficient Patient Analysis Prior to Trial Enrolment in Triglyceride Lowering LPL-Gene Therapy (Study No.: PREPARATION-01-1.2)”*. Vorstudie zur Studie CT-AMT-010-01. Ziel der Studie war die Ermittlung geeigneter Patienten für die klinische Studie mit AMT-010. Ergebnisse der Untersuchungen aus der Vorstudie bildeten die Vergleichs- bzw. Kontrollwerte zu den in Studie CT-AMT-010-01 erhobenen Parametern (Intra-Patient-Design).
- CT-AMT-010-01 (Vorläuferpräparat von Alipogentiparvovec): *“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}”*. Es handelt sich um eine monozentrische, offene Phase 1/2 Dosisescalationsstudie einer einmaligen Anwendung von AMT-010.
- PREP-02: Vorstudie zur Studie CT-AMT-011-01: *„An observation study in Lipoprotein Lipase-Deficient Subjects on a low-fat diet.“* Ziel der Studie war die Ermittlung geeigneter Patienten für die klinische Studie mit Alipogentiparvovec. Ergebnisse der Untersuchungen aus der Vorstudie bildeten die Vergleichs- bzw. Kontrollwerte zu den in Studie CT-AMT-011-01 erhobenen Parametern (Intra-Patient-Design).
- 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}”*. Es handelt sich um eine monozentrische, offene, Phase 1/2 Dosisescalationsstudie einer einmaligen Anwendung von Alipogentiparvovec.
- 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”. Es handelt sich um eine monozentrische, offene, Phase 2/3 Studie einer einmaligen Anwendung von Alipogentiparvovec.

- CT-AMT-011-03: „*A Clinical Records Review Study of the Frequency and Severity of Acute Abdominal Pancreatitis Episodes Reported from LPLD Subjects Previously Recruited to Clinical Studies PREPARATION-02, CT-AMT-011-01 and CTAMT-011-02*”. Es handelt sich um eine retrospektive Datenreview-Studie mit Patienten aus den Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CTAMT-011-02.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Alipogentiparvovec wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Alipogentiparvovec
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (CHMP, 2012)
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studien PREP-01, CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02, CT-AMT-011-03, CT-AMT-011-05
 - CT-AMT-011-05: „*A Clinical Records Review Study of the Frequency and Severity of Acute Pancreatitis Episodes Reported from LPLD Subjects Previously Recruited to Clinical Studies CT-AMT-010-01, PREPARATION-02, CT-AMT-011-01 and CTAMT- 011-02*”. Es handelt sich um eine retrospektive Datenreview-Studie mit Patienten aus den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und CTAMT-011-02, die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht zur Verfügung stand.

2.4 Studiencharakteristika

Der pU stützt die Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen von Alipogentiparvovec auf die retrospektive Datenreview-Studie CT-AMT-011-03, auf der die Zulassung beruhte, und ergänzend auf die retrospektive Datenreview-Studie CT-AMT-011-05, die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht abgeschlossen war. Die retrospektiven Datenreview-Studien basieren auf den klinischen Interventionsstudien CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02, in denen Alipogentiparvovec gegeben wurde, und auf der Interventionsstudie CT-AMT-010-01, in denen das Vorläuferpräparat AMT-010 verabreicht wurde. Den klinischen Studien liegen wiederum zwei Vorbereitungsstudien zugrunde, die PREP-01 Vorstudie für die Studie CT-AMT-010-01 und die PREP-02 Vorstudie für die Studie CT-AMT-011-01.

In Tabelle 1 wird zunächst das Design der klinischen Interventionsstudien einschließlich der Vorbereitungsstudien dargestellt. Tabelle 2 enthält detaillierte Informationen über die

Interventionen der Vorbereitungsstudien und der Interventionsstudien. Tabelle 3 beschreibt das Design der retrospektiven Datenreview-Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05. In Tabelle 4 und in Tabelle 5 werden die Baselinecharakteristika der klinischen Interventionsstudien einschließlich der Vorbereitungsstudien und der retrospektiven Datenreview-Studien dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der klinischen Studien CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 und der Vorbereitungsstudien PREP-01 und PREP-02

	PREP-01 (Vorstudie zu 010-01)	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie)	PREP-02 (Vorstudie zu CT-AMT-011-01)	CT-AMT-011-01 (Hauptstudie)	CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-02EXT
Design	Prospektive, nicht randomisierte, nicht kontrollierte, monozentrische Beobachtungsstudie	Prospektive, offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte, monozentrische, klinische Dosisesskalationsstudie	Prospektive, nicht randomisierte, nicht kontrollierte monozentrische Beobachtungsstudie	Prospektive, offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte, monozentrische, klinische Dosisesskalationsstudie	Prospektive, offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte, multizentrische klinische Studie
Population Wesentliche Einschlusskriterien	<p>Erwachsene ab 18 Jahre mit Typ I Hyperchylomikronämie und:</p> <p>1) <25 % der normalen Postheparin LPL-Aktivität</p> <p>2) Konzentration der Triglyceride in Plasma >95 Perzentile für Alter und Geschlecht.</p>	<p>Teilnehmer der PREP-01-Studie, die folgende Kriterien erfüllt haben:</p> <p>1) der Plasma Triglyceridwert war >10 mmol/l trotz eingehaltener Diät</p> <p>2) homozygot oder gemischt heterozygot bezüglich der Mutationen im LPL-Gen</p> <p>3) LPL-Aktivität in Postheparin Plasma \leq20 % vom Normwert</p> <p>4) Postheparin Plasma LPL-Masse in Plasma >5 % vom Normwert</p>	<p>Erwachsene ab 18 Jahre mit LPLD und:</p> <p>1) mit \leq20 % der normalen Postheparin LPL-Aktivität</p> <p>2) homozygot oder gemischt heterozygot bezüglich der Mutationen im LPL-Gen</p> <p>3) LPL-Masse in Postheparin-Plasma >5 % des Normwerts</p> <p>4) nüchternen Plasma Triglyceridwert >10 mmol/l).</p> <p>5) Pankreatitis in der Anamnese</p>	<p>Teilnehmer der PREP-02 Studie nach mindestens 5 Visiten und:</p> <p>1) medianem nüchternen Plasma Triglyceridwert >10 mmol/l (gemessen an 5 konsekutiven Visiten während PREP-02 Studie, einschließlich Screening-Visite)</p> <p>2) Pankreatitis im Zusammenhang mit LPLD in der Anamnese</p>	<p>Erwachsene ab 18 Jahre mit LPLD und:</p> <p>1) homozygot oder gemischt heterozygot bezüglich der Mutationen im LPL-Gen</p> <p>2) mit \leq20 % der normalen Post-heparin LPL-Aktivität oder mit definierter Mutation, für die dokumentiert ist, dass LPL-Masse und -Aktivität im beschriebenen Rahmen sind</p> <p>3) Pankreatitis in der Anamnese</p> <p>4) Fluktuierendes Triglycerid-Niveau mit nüchternem Triglycerid-Medianwert in Plasma >10 mmol/l.</p> <p>Einschluss in die CT-AMT-011-02 EXT-Phase nach einem erfolgreichen Abschluss der Studie CT-AMT-011-02 möglich.</p>

	PREP-01 (Vorstudie zu 010-01)	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie)	PREP-02 (Vorstudie zu CT-AMT-011-01)	CT-AMT-011-01 (Hauptstudie)	CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-02EXT
Wesentliche Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Apolipoprotein CII-Mangel 2. Entzündliche Muskelkrankheit (z.B. Myositis, Myopathie oder Rhabdomolyse) 3. Jede vorliegende oder relevante schwere oder schwerwiegende körperliche oder psychiatrische Vorerkrankung durch die die Studie vermutlich nicht abgeschlossen werden kann 4. Aktive Infektionskrankheiten 5. Body Mass Index (BMI) > 35 kg/m² 6. Einnahme von Medikamenten mit immunsuppressiver Wirkung 	<p>Siehe PREP-1. Weitere:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Thrombozytenzahl <100 x 10⁹/l 2. Hämoglobinkonzentration <7.0 mmol/L 3. Leberfunktionsstörung 4. Creatinin-Phosphokinase (CPK) > 3xupper limit of normal (ULN) 5. Creatinin >3x ULN 6. Abnorme Blutungszeit, Prothrombinzeit (PT) und aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (PTT) außerhalb Normbereich 7. Hepatitis B oder C 8. BMI >30 kg/m² 9. Einnahme von Antikoagulantien 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alkohol oder Drogenkonsum 2. PT und PTT außerhalb des normalen Bereichs 3. Einnahme von Antikoagulantien 	<p>Siehe PREP-2. Weitere:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Apolipoprotein CII-Mangel 2. Entzündliche Muskelkrankheit (z.B. Myositis, Myopathie oder Rhabdomolyse) 3. Jede vorliegende oder relevante schwere oder schwerwiegende körperliche oder psychiatrische Vorerkrankung, durch die die Studie vermutlich nicht abgeschlossen werden kann 4. Aktive Infektionskrankheiten 5. Thrombozytenzahl <100 x 10⁹/L und Hämoglobinkonzentration <7.0 mmol/l konnten zum Ausschluss führen, wenn erhöhte Blutungsgefahr 6. Leberfunktionsstörungen (Bilirubin >2,5 x des Normwerts, Transaminase > 3 x ULN) 7. CPK > 3 x ULN 8. BMI >30 kg/m² 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entzündliche Muskelkrankheit (z.B. Myositis, Myopathie oder Rhabdomolyse) 2. Jede vorliegende oder relevante schwere oder schwerwiegende körperliche oder psychiatrische Vorerkrankung, durch die die Studie vermutlich nicht abgeschlossen werden kann 3. Aktive Infektionskrankheiten 4. Thrombozytenzahl <100 x 10⁹/l 5. Hämoglobinkonzentration <6,2 g/dl 6. Leberfunktionsstörungen (Bilirubin >1,5 x des Normwerts, Alaninaminotransferase >2 x ULN) 7. CPK >2 x ULN 8. Cockcroft-Gault Creatinin-Clearance <50cc/min 9. PT und PTT außerhalb des normalen Bereichs oder nicht bestimmbar, es sei denn diese sind vom Prüfarzt als akzeptabel beurteilt 10. HIV, Hepatitis B oder C, Tuberkulose 11. Alkohol oder Drogenkonsum 12. BMI >30 kg/m²

	PREP-01 (Vorstudie zu 010-01)	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie)	PREP-02 (Vorstudie zu CT-AMT-011-01)	CT-AMT-011-01 (Hauptstudie)	CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-02EXT
Intervention	<p>Fettreduzierte Diät Diätetische Beratungen alle 6 bis 8 Wochen keine medikamentöse Intervention</p> <p><u>unerlaubte Begleitmedikation:</u> Medikamente mit bekannter immunsuppressiver Wirkung Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb 30 Tagen Screening</p>	<p>Einmalige Intervention mit Einzeldosis AMT-010 Verabreicht als Einzelserie mehrerer intramuskulärer Injektionen</p> <p>Drei Dosierungsgruppen zur Findung der maximal tolerablen Dosis waren geplant: Gruppe 1: 1×10^{11} gc/kg Gruppe 2: 3×10^{11} gc/kg Gruppe 3: 1×10^{12} gc/kg Zusätzlich fettreduzierte Diät</p>	<p>Fettreduzierte Diät adaptiert für LPLD mit mittelkettigen Triglyceriden als Triglyceride-Quelle Keine medikamentöse Intervention</p>	<p>Einmalige Intervention mit Einzeldosis AMT-011 Verabreicht als Einzelserie mehrerer intramuskulärer Injektionen</p> <p>2 Dosierungen in 3 Patientengruppen: Gruppe 1: 3×10^{11} gc/kg Gruppe 2: 3×10^{11} gc/kg + Immunsuppressiva (CSA 3 mg/kg/Tag und MMF 3 g/Tag) Gruppe 3: 1×10^{12} gc/kg + Immunsuppressiva (CSA 3mg/kg/Tag und MMF 3g/Tag)</p>	<p>Einmalige Intervention mit Einzeldosis AMT-011 Verabreicht als Einzelserie mehrerer intramuskulärer Injektionen am Tag 0 Dosis: 1×10^{12} gc/kg für alle Patienten. Begleitende Immunsuppression: CSA 3 mg/kg/Tag und MMF 3 g/Tag (Tag -3 bis 12 Wochen Visite) CT-AMT-011-02EXT: Keine Intervention, Langzeit Follow-up (bis 52 Wochen) der Studie CT-AMT-011-02</p>
Kontrolle	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
Anzahl der Patienten	18	<p>Gesamt: 8 Gruppe 1: 4 Gruppe 2: 4 Gruppe 3: 0</p>	22	<p>Gesamt: 14 Gruppe 1: 2 Gruppe 2: 4 Gruppe 3: 8</p>	5

	PREP-01 (Vorstudie zu 010-01)	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie)	PREP-02 (Vorstudie zu CT-AMT-011-01)	CT-AMT-011-01 (Hauptstudie)	CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-02EXT
Dauer der Durchführung	Individuelle Beobachtungszeit: min: 3 Monate, max: 17 Monate (Mittelwert: 7 Monate)	Vorbeobachtung: 14 Tage Intervention/ Medikamentengabe: Tag 1 Postmedikation Evaluation: Tag 2 - 12 Wochen nach Medikation. Langzeit Follow-up: bis zu 5 Jahren	Screening-Visite: (6 ± 2 Wochen vor Beobachtungsbeginn) Follow-up Besuche alle 6 ± 2 Wochen nach Baseline Visite. Maximale Anzahl der Follow-up Besuche: 14 Einschluss in die Hauptstudie: nach mindestens 5 Visiten (inkl. Screening-Visite) oder nach 20 Wochen der Beobachtung möglich	Screening Periode: 21 ± 7 Tage vor Intervention/ Medikamentengabe Intervention/ Medikamentengabe: Tag 0 Postintervention Evaluation: Tag 0 - 12 Wochen nach Medikamentengabe Langzeit Follow-up: Daten über den Zeitraum von 19 Wochen bis 15 Jahre nach Medikamentengabe (in der Zeit zwischen 5 und 15 Jahren nur Dokumentation der UE)	Run-in-Phase: 4 Wochen vor Intervention Intervention (AMT-011): Tag 0 Nachbeobachtung CT-AMT-011-02: 14 Wochen nach Intervention CT-AMT-011-02EXT Langzeit-Follow-up: bis 52 Wochen nach Intervention
Zeitraum der Durchführung	05/2005 - 01/2007	08/2005 – 02/2011	12/2006 – 10/2008	08/2007 – 06/2013	04/2009 –08/2010
Ort der Durchführung	Niederlande	Niederlande	Kanada	Kanada	Kanada, 2 Zentren

	PREP-01 (Vorstudie zu 010-01)	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie)	PREP-02 (Vorstudie zu CT-AMT-011-01)	CT-AMT-011-01 (Hauptstudie)	CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-02EXT
Primärer Endpunkt	<p>1) Nüchterner Plasma Triglyceridwert bei LPLD-Patienten an aufeinanderfolgenden Zeitpunkten (alle 6-8 Wochen)</p> <p>2) Unerwünschte Ereignisse (UE): Alle klinischen Erscheinungen und Symptome, inklusive (post hoc) Pankreatitis</p>	<p>1) Sicherheit: Dosislimitierende Toxizität (definiert als: durch die Behandlung verursachte Toxizitäten Grad ≥ 3 oder Neurotoxizitäten Grad ≥ 2)</p> <p>2) Nüchterner Median Plasma Triglyceridwert nach Gabe von AMT-010 ≤ 10 mmol/l oder Differenz des Triglyceridwertes vor und nach Gabe von AMT-010 ≥ 40 %</p>	<p>1) Nüchterner Plasma Triglyceridwert bei LPLD-Patienten mit fettreduzierter Diät</p> <p>2) Klinische Manifestationen/ Komplikationen bei LPLD-Patienten mit fettreduzierter Diät, inklusive Pankreatitis-Episoden</p>	<p>1) Sicherheit: Dosislimitierende Toxizität (definiert als: durch die Behandlung verursachte Toxizitäten Grad ≥ 3 oder Neurotoxizitäten Grad ≥ 2)</p> <p>2) Differenz des medianen Triglyceridwertes ≥ 40 % in nüchternem Plasma vor und nach Gabe von AMT-011</p>	<p>1) Sicherheit: Dosislimitierende Toxizität (definiert als: durch die Behandlung verursachte Toxizitäten Grad ≥ 3 oder Neurotoxizitäten Grad ≥ 2)</p> <p>1) Differenz des medianen Triglyceridwertes ≥ 40 % in nüchternem Plasma vor und nach Gabe von AMT-011</p>
Weitere Endpunkte	-	<p>1) Biologische Aktivität und Expression des LPL^{S447X} Transgenprodukts</p> <p>2) Lipide und Lipoproteinprofil</p> <p>3) Evaluation Immunantwort auf LPL^{S447X} Transgenprodukt und AAV1</p> <p>4) Bewertung des Shedding</p> <p>5) Nach SAP Appendix von 10/2009: Inzidenz der Pankreatitis</p>	-	<p>1) Nüchterner Median Plasma Triglyceridwert nach Gabe von AMT-011 ≤ 10 mmol/l</p> <p>2) Biologische Aktivität und Expression des LPL^{S447X} Transgenprodukts</p> <p>3) Evaluation Immunantwort auf LPL^{S447X} Transgenprodukt und AAV1</p> <p>4) Bewertung des Shedding</p> <p>5) Lipoproteinfraktion und Lipidprofil</p> <p>6) Nach SAP Appendix: Inzidenz der Pankreatitis</p>	<p>1) Chylomikronwerte (CM) im Plasma von nüchternen Patienten (TG-, Tchol-, ApoB- und ApoB48-Gehalt)</p> <p>2) Nüchterner Median Plasma Triglyceridwert nach Gabe von AMT-011 ≤ 10 mmol/l</p> <p>3) Postprandiale Kinetik des CM Stoffwechsel nach einer standardisierten Mahlzeit</p> <p>4) Lipoproteinfraktion und Lipidprofil</p> <p>5) Biologische Aktivität und Expression des LPL^{S447X} Transgenprodukts</p> <p>6) Bewertung des Shedding Erfassung der Symptome der LPLD</p> <p>7) Lebensqualität (SF-36)</p> <p>8) Schläfrigkeit und Fatigue</p>

Dossierbewertung für Orphan Drugs

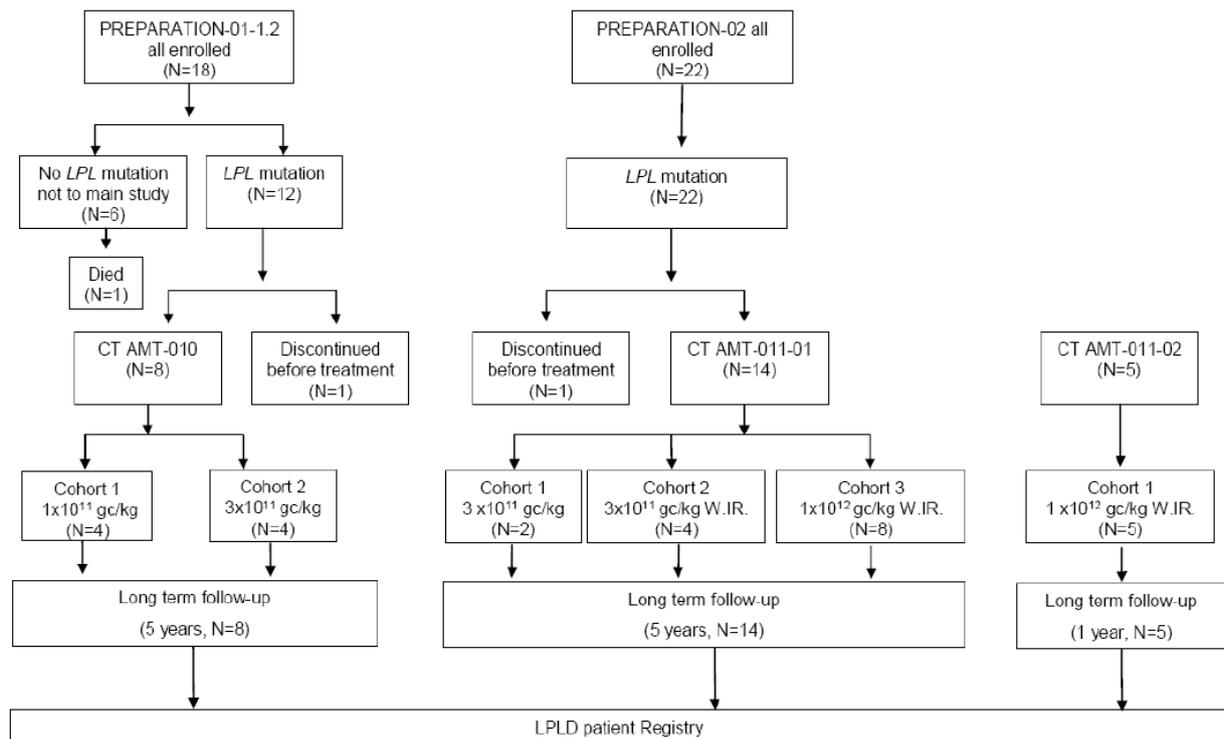
Alipogentiparvovec

	PREP-01 (Vorstudie zu 010-01)	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie)	PREP-02 (Vorstudie zu CT-AMT-011-01)	CT-AMT-011-01 (Hauptstudie)	CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-02EXT
					9) Psychomotorischer Vigilanztest 10) Evaluation Immunantwort auf LPL ^{S447X} Transgen Produkt und AAV1 11) Pankreatitis, Splenomegalie, Hepatomegalie

Abkürzungen: AAV: Adeno-assoziiertes Virus, BMI: Body-Mass-Index, CM: Chylomikron, CPK: Creatinin-Phosphokinase, CSA: Ciclosporin, gc: Genomkopie, LPL: Lipoproteinlipase, LPLD: Lipoproteinlipase-Defizienz, MMF: Mycophenolatmofetil, PT: Prothrombinzeit, PTT: Thromboplastinzeit, SAP: Statistischer Analyseplan, SF-36: Short Form (36), TG: Triglyzeride, UE: Unerwünschtes Ereignis, ULN: Upper Limit of Normal

Die Teilnehmer der Studien CT-AMT-010-01 und der Studie CT-AMT-011-01 wurden aus den Vorstudien PREP-01 (für CT-AMT-010-01) und PREP-02 (CT-AMT-011-01) rekrutiert (Abbildung 1).

Abbildung 1: Flussdiagramm der Patienten im klinischen Entwicklungsprogramm von Alipogentiparvovec



Quelle: CHMP, 2012

Abkürzungen: gc: Genomkopie, LPL: Lipoproteinlipase, LPLD: Lipoproteinlipase-Defizienz

PREP-01 und CT-AMT-010-01

An der Studie PREP-01 nahmen 18 Patienten teil. Sechs dieser 18 Patienten hatten keine LPL Mutation und waren damit für die Studie CT-AMT-010-01 nicht geeignet (Abbildung 1). Zwei weitere Patienten gaben keine Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie CT-AMT-010-01 ab und ein Patient nahm aufgrund eines Kinderwunsches nicht an der Studie teil, so dass insgesamt 9 Patienten in die Studie CT-AMT-010-01 eingeschlossen wurden. Einer dieser 9 Patienten wurde im Zuge der Studie CT-AMT-010-01 positiv auf Hepatitis B getestet und erhielt aus diesem Grund keine Dosis von AMT-010.

PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02

In die Vorläuferstudie zur Studie CT-AMT-011-01, PREP-02, waren 22 Patienten eingeschlossen, die prinzipiell für eine Behandlung mit Alipogentiparvovec in Frage gekommen wären. Von diesen 22 Patienten traten 15 in die CT-AMT-011-01 Studie ein, wovon ein Patient einen positiven Drogentest aufwies und damit aus der Studie ausschied, so dass 14 Patienten für die Behandlung mit Alipogentiparvovec im Rahmen der Studie CT-AMT-

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Alipogentiparvovec

011-01 zur Verfügung standen (Abbildung 1). 5 Weitere Patienten erhielten Alipogentiparvec im Rahmen der Studie CT-AMT-011-02. Von den insgesamt 19 Patienten die Alipogentiparvec erhielten, erhielten 17 eine zusätzliche immunsuppressive Behandlung bestehend aus Ciclosporin (3 mg/kg/Tag) und Mycophenolat-Mofetil (3g/Tag) (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2). Zusätzlich erhielten die Patienten in der Studie CT-AMT-011-02 eine halbe Stunde vor Gabe von Alipogentiparvec Methylprednisolon als Bolus (i.v., 1mg/kg).

Die ausführliche Beschreibung der Interventionen in den Studien CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 und der Vorbereitungsstudien PREP-01 und PREP-02 ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Interventionen in den klinischen Studien CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 und den Vorbereitungsstudien PREP-01 und PREP-02

PREP-01	CT-AMT-010-01	PREP-02	CT-AMT-011-01	CT-AMT-011-02
Intervention Fettreduzierte Diät keine medikamentöse Intervention Begleitbehandlung diätetische Beratungen alle 6 bis 8 Wochen unerlaubte Begleitmedikation Medikamente mit bekannter immunsuppressiver Wirkung Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Behandlung mit einem Prüfpräparat weniger als 30 Tage vor Screening	Intervention Einmalige Intervention mit Einzeldosis AMT-010, verabreicht als Einzelserie mehrerer intramuskulärer Injektionen Drei Dosierungsgruppen zur Findung der maximal tolerablen Dosis waren geplant: Gruppe 1: 1×10^{11} gc/kg Gruppe 2: 3×10^{11} gc/kg Gruppe 3: 1×10^{12} gc/kg Begleitbehandlung fettreduzierte Diät erlaubte Begleitmedikation Medikamentenart und -dosis zu Studienbeginn sollte aufrechterhalten bleiben unerlaubte Begleitmedikation	Intervention Fettreduzierte Diät adaptiert für LPLD mit mittelkettigen Triglyceriden als Triglycerid-Quelle Keine medikamentöse Intervention Begleitbehandlung Führen eines Ernährungstagebuches, welches von einem qualifizierten Ernährungsberater bei jeder Studienvsiste überprüft wurde erlaubte Begleitmedikation Medikamentenart und -dosis zu Studienbeginn sollte aufrechterhalten bleiben unerlaubte Begleitmedikation Medikamente mit bekannter immunsuppressiver Wirkung Gebrauch von Gerinnungshemmern	Intervention Einmalige Intervention mit Einzeldosis AMT-011, verabreicht als Einzelserie mehrerer intramuskulärer Injektionen 2 Dosierungen in 3 Patientengruppen: Gruppe 1: 3×10^{11} gc/kg Gruppe 2: 3×10^{11} gc/kg + Immunsuppressiva (CSA 3 mg/kg/Tag und MMF 3g/Tag) Gruppe 3: 1×10^{12} gc/kg + Immunsuppressiva (CSA 3mg/kg/Tag und MMF 3g/Tag) Begleitbehandlung fettreduzierte Diät (2.000 Kalorien und maximal 55 g Fett pro Tag; kein Alkohol) und Führen eines Ernährungstagebuches, welches von einem qualifizierten Ernährungsberater bei jeder Studienvsiste überprüft wurde erlaubte	Intervention Einmalige Intervention mit Einzeldosis AMT-011, verabreicht als Einzelserie mehrerer intramuskulärer Injektionen Dosis: 1×10^{12} gc/kg für alle Patienten. Begleitende Immunsuppression: CSA 3mg/kg/Tag und MMF 3g/Tag (Tag -3 bis 12 Wochen Visite) Begleitbehandlung Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter: Verwendung einer doppelten Barrieremethode zur Empfängnisverhütung (2 Wochen vor und 6 Wochen nach Beendigung der immunsuppressiven Therapie) Männliche Probanden: Verwendung einer doppelten Barrieremethode zur Empfängnisverhütung (2 Wochen vor und entweder 6 Wochen nach Beendigung der immunsuppressiven Therapie) oder mindestens 3 aufeinanderfolgende Samenproben, die mindestens 75 Tage nach der Verabreichung negativ

PREP-01	CT-AMT-010-01	PREP-02	CT-AMT-011-01	CT-AMT-011-02
	Medikamente mit bekannter immunsuppressiver Wirkung; Gebrauch von Gerinnungshemmern Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Behandlung mit einem Prüfpräparat weniger als 30 Tage vor Screening		Begleitmedikation Medikamentenart und -dosis zu Studienbeginn sollte aufrechterhalten bleiben unerlaubte Begleitmedikation Einnahme von Aspirin wurde nach Zustimmung des Arztes des Probanden eine Woche vor Studienbeginn beendet. Gebrauch von Gerinnungshemmern	sind bzgl. AMT-011 fettreduzierte Diät und kein Alkoholkonsum erlaubte Begleitmedikation Medikamentenart und -dosis zu Studienbeginn sollte aufrechterhalten bleiben unerlaubte Begleitmedikation Während der immunsuppressiven Therapie waren Impfungen mit Lebendimpfstoff (gedämpft) und geschwächte Impfstoffe nicht empfohlen Einnahme von Aspirin oder eines Blutplättchen Aggregationshemmers wurde nach Zustimmung des Arztes des Probanden 10 Tage vor Studienbeginn beendet

Abkürzungen: gc: Genomkopie, LPLD: Lipoproteinlipase-Defizienz, CSA: Ciclosporin, MMF: Mycophenolatmofetil

Eine weitere Studie, CT-AMT-011-04, startete im September 2011, wurde im Dezember 2011 suspendiert und im September 2012 endgültig abgebrochen. Als Grund für den endgültigen Studienabbruch gibt der pU die Zulassung von Alipogentiparvovec durch die EMA an. Für die abgebrochene Studie CT-AMT-011-04 liegen laut pU keine Ergebnisse vor. Diese Studie wurde daher vom pU nicht für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Die klinischen Interventionsstudien waren unkontrolliert. Die in den Vorstudien PREP-01 und PREP-02 gesammelten Daten wurden als Vergleichs- und Kontrollwerte für die Hauptstudien CT-AMT-010-01 und CT-AMT-011-01 genutzt (Intra-Patient-Design). Die Studie CT-AMT-011-02 war ursprünglich als kontrollierte Studie geplant, wurde jedoch später dahingehend geändert, dass nur ein Drittel der ursprünglich geplanten Studienpopulation in einem unkontrollierten Studiendesign rekrutiert wurde, da nicht ausreichend Patienten mit hohem Baseline-Risiko für Pankreatitis identifiziert werden konnten.

Subgruppen wurden a priori nicht geplant. Auf die post hoc Auswertung von Subgruppenanalysen wurde aufgrund der geringen Teilnehmerzahl in den Studien verzichtet.

Tabelle 3: Charakterisierung der Datenreview-Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05

	CT-AMT-011-03	CT-AMT-011-05
Design	Retrospektive, multizentrische, Beobachtungsstudie	Retrospektive, multizentrische, Beobachtungsstudie
Population Wesentliche Einschlusskriterien	Patienten, die in die Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 eingeschlossen waren und die AMT-011 bekommen oder nicht bekommen haben	Patienten, die in die Studien CT-AMT-010-01, PREP-02 (nur bei Teilnahme an Studie CT-AMT-011-03), CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 eingeschlossen wurden und die AMT-010 oder AMT-011 bekommen oder nicht bekommen haben
Wesentliche Ausschlusskriterien	Keine	Keine
Intervention	Keine Interventionsstudie Retrospektive Datenerhebung von Patienten der Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02	Keine Interventionsstudie Retrospektive Datenerhebung von Patienten der Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02
Kontrolle	Keine	Keine
Anzahl der Patienten	Gesamt 22 Patienten die in den Interventionsstudien eine Intervention erhalten hatten: 17 Ohne Intervention: 5	Gesamt 29 Patienten die in den Interventionsstudien eine Intervention erhalten hatten: 24 Ohne Intervention: 5
Dauer der Durchführung	Retrospektive Datenerhebung Die dokumentierten Daten aus dem gesamten Studienzeitraum der Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 und aus der Anamnese wurden analysiert	Retrospektive Datenerhebung Die dokumentierten Daten aus dem gesamten Studienzeitraum der Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 und aus der Anamnese wurden analysiert
Zeitraum der Durchführung	01/2011-03/2011	09/2013 -12/2013
Ort der Durchführung	Die Patienten der Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 wurden in Kanada in 2 Zentren rekrutiert	Die Patienten der Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 wurden in 2 Zentren in Kanada und einem Zentrum in den Niederlanden rekrutiert
Primäre Endpunkte	1) Inzidenz und Schweregrad akuter Pankreatitis-Ereignisse 2) Inzidenz und Schweregrad abdominaler Schmerzen 3) Inzidenz und Schweregrad anderer Ereignisse	1) Inzidenz und Schweregrad akuter Pankreatitis-Ereignisse 2) Inzidenz und Schweregrad abdominaler Schmerzen 3) Inzidenz und Schweregrad anderer Ereignisse
Weitere Endpunkte	1) Hospitalisierungen	1) Hospitalisierungen 2) Unerwünschte Ereignisse

CT-AMT-011-03

Die Datenreview-Studie CT-AMT-011-03 setzte sich aus Patienten der Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 zusammen. Zusammengenommen waren in diesen 3 Studien 27 Patienten eingeschlossen. Davon stimmten 22 Patienten einer Teilnahme an der Studie CT-AMT-011-03 zu. 17 dieser Patienten erhielten Alipogentiparvovec und 5 Patienten erhielten keine Intervention. Die Daten der 5 Patienten, die keine Intervention erhielten, dienten der Verblindung des unabhängigen Expertenkomitees (siehe unten). Da die Ergebnisse der nicht behandelten Patienten nicht zur Analyse der Wirksamkeit herangezogen wurden, werden Daten für die unbehandelten Patienten in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berichtet.

In der Studie CT-AMT-011-03 wurden Daten für alle akuten abdominalen Schmerzereignisse erfasst, die zu einer Hospitalisierung führten. Nach der Zustimmung der Patienten wurden in einem Interview Fragen zur Krankheitsgeschichte (u.a. Erstdiagnose der LPLD, wo wurde die Diagnose gestellt, Datum des ersten und Gesamtanzahl aller Pankreatitis-Schübe, Art der Schmerzen, Symptome, Auslöser, Diagnose zum Zeitpunkt des Ereignisses, Krankenhäuser, in denen Pankreatitiden behandelt wurden, abdominale Operationen, andere relevante Aspekte der Krankheitsgeschichte) sowie zum demographischen Hintergrund einschließlich Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung und sportliche Aktivität gestellt. Die Befragungen wurden entweder in einem persönlichen Interview oder per Telefon durch eine study nurse durchgeführt und im klinischen Prüfbogen (CRF) vermerkt. Durch die Interviews wurden die Krankenhäuser, in denen die Patienten aufgrund von Pankreatitis-Schüben oder anderen abdominalen Ereignissen behandelt worden waren, erfasst und die Beschaffung von Krankenhausakten einschließlich Entlassungsbrief und radiologischer Bilder ermöglicht. Sofern verfügbar, wurden zu jedem Ereignis Therapien und Interventionen erfasst, einschließlich Opiate, Einweisung auf die Intensivstation, Dauer des Krankenhausaufenthalts und gegebenenfalls den Zeitpunkt zu dem Patienten die Nahrungsaufnahme einstellen sollten.

Die gesammelten Informationen wurden durch ein unabhängiges medizinisches Expertenpanel mit Expertise in der Diagnose und Therapie der LPLD evaluiert. Das Panel nutzte vordefinierte Leitlinien zur Klassifizierung abdominaler Ereignisse (definitive akute Pankreatitis, vermutliche akute Pankreatitis, abdominale Schmerzen, andere) und bestimmte die Schwere der Ereignisse (schwer, mild, unbestimmt) (zur Operationalisierung der Endpunkte Pankreatitis und abdominale Schmerzen siehe Tabelle 7). Das Expertenpanel traf sich zwei Mal um jedes Event hinsichtlich der Revised Atlanta Diagnostic Criteria einzuordnen. Die CRF Daten wurden direkt von der Datenbank an das unabhängige Expertenpanel weitergeleitet. Alle CRF Daten waren so verblindet, dass die Behandlung nicht identifiziert werden konnte. Die Patienten wurden im Schnitt 1093 Tage nachbeobachtet

CT-AMT-011-05

Die Datenreview-Studie CT-AMT-011-05 setzte sich aus Patienten der Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 zusammen. Zusammengenommen waren in diesen 3 Studien 35 Patienten eingeschlossen. 6 von 8 Patienten, die in der Studie CT-AMT-010-01 eingeschlossen waren, und alle 5 Patienten der Studie CT-AMT-011-02 waren

laut Studienbericht geeignet für einen Einschluss in die Studie CT-AMT-011-05. Von den 22 Patienten der PREP-02 Studie erhielten 14 eine Therapie mit Alipogentiparvovec im Rahmen der Studie CT-AMT-011-01 und gehörten damit in den möglichen Patientenpool für einen Einschluss in CT-AMT-011-05. Patienten der PREP-02 Studie, die keine Therapie erhalten hatten, wurden nur dann in CT-AMT-011-05 eingeschlossen, sofern sie auch in CT-AMT-011-03 betrachtet worden waren. Dies war bei 5 Patienten der Fall. Damit standen insgesamt 30 Patienten für einen Einschluss in CT-AMT-011-05 zur Verfügung. Ein Patient der Studie CT-AMT-010-01 und 5 Patienten (1 aus PREP-01, 2 aus CT-AMT-011-01, 2 aus CT-AMT-011-02), die an CT-AMT-011-03 teilgenommen hatten, stimmten der Teilnahme an CT-AMT-011-05 nicht zu, so dass von 30 Patienten 24 an CT-AMT-011-05 teilnahmen. Die Daten aus CT-AMT-011-03 für die 5 Patienten, die der Teilnahme an CT-AMT-011-05 nicht zustimmten, wurden in den Datenpool der Studie CT-AMT-011-05 übertragen. So standen Daten von 29 Patienten für die Studie CT-AMT-011-05 zur Verfügung. Davon erhielten 24 Patienten Alipogentiparvovec und 5 Patienten erhielten keine Intervention. Die Daten der 5 Patienten, die keine Intervention erhielten, dienten der Verblindung des unabhängigen Expertenkomitees. Da die Ergebnisse der nicht behandelten Patienten nicht zur Analyse der Wirksamkeit herangezogen wurden, werden Daten für die unbehandelten Patienten in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berichtet.

In der Studie CT-AMT-011-05 wurden Daten für alle akuten abdominalen Schmerzereignisse erfasst, die zu einer Hospitalisierung führten. Für Patienten, die bereits an der Studie CT-AMT-011-03 teilgenommen hatten, wurden die abdominalen Ereignisse sowie mögliche schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) und Schwangerschaften für die Zeit seit dem Interview für diese Studie erhoben. Für Patienten, die nicht an der CT-AMT-011-03 Studie teilgenommen hatten, wurden die Daten für die Zeit seit der LPLD Diagnose bis zum Zeitpunkt der Studie CT-AMT-011-05 analog zur Datenerhebung in CT-AMT-011-03 erhoben. Zusätzlich zu den in CT-AMT-011-03 gesammelten Informationen wurden Daten zu möglichen SUE und Schwangerschaften seit Teilnahme an den Interventionsstudien erhoben.

Die gesammelten Informationen wurden analog zu CT-AMT-011-03 durch das gleiche medizinische Expertenpanel evaluiert. Die Patienten wurden im Schnitt 5,3 Jahre nachbeobachtet.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation der klinischen Studien CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02

	CT-AMT-010-01			CT-AMT-011-01			CT-AMT-011-02	
	1x10 ¹¹ (N=4)	3x10 ¹¹ (N=4)	3x10 ¹¹ (N=2)	3x10 ¹¹ (N=4) + Immuns.	1x10 ¹² (N=8) + Immuns.	Im Label (N=6) ¹⁾	1x10 ¹² (N=5) + Immuns.	Im Label (N=3) ¹⁾
<i>Geschlecht, n</i>								
Männlich	3	4	2	1	2	2	2	2
Weiblich	1	0	0	3	6	4	3	1
Alter, MW, Jahre (SD) (min;max) in Jahren	43,8 (k.A.) (28-66)	51,8 (k.A.) (18-71)	50,5 (0,7) (50-51)	52,3 (7,8) (42-60)	41,1 (11,7) (28-62)	43,5 (12,9) (28-62)	40,0 (14,1) (20-57)	49,0 (7,0) (44-57)
<i>Ethnie</i>								
Kaukasisch	4	3	2	4	8	6	5	3
Andere	0	1	0	0	0	0	0	0
Gewicht, MW, (SD) (min;max) in kg	77,1 (k.A.) (65-92)	73,4 (k.A.) (64-84)	71,2 (4,4) (68-74)	60,9 (18,9) (47-87)	62,4 (14,5) (40-82)	64,4 (15,2) (40-82)	60,8 (8,4) (53-75)	64,5 (9,1) (57-75)
BMI (kg/m ²), MW (SD) (min;max)	25,1 (k.A.) (21-28)	23,4 (k.A.) (19-26)	23,4 (1,3) (23-24)	22,6 (3,8) (19-28)	23,3 (3,2) (18-27)	23,9 (3,3) (18-27)	21,8 (2,4) (19-25)	22,7 (2,5) (21-25)

1) Siehe zur Definition der im Label Population Kapitel 2.6: Auswertungspopulationen

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index, Immuns.: Immunsuppression, k.A.: keine Angabe, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Bis auf einen Patienten in der Studie CT-AMT-010-01 hatten alle Patienten einen kaukasischen ethnischen Hintergrund. Insgesamt erhielten 14 Männer und 13 Frauen eine Intervention, wobei die Verteilung zwischen den Studien und innerhalb der Gruppen zum Teil sehr unterschiedlich war.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation der retrospektiven Datenreviews CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05

	CT-AMT-011-03		CT-AMT-011-05	
	Gesamt Intervention (N=17)	mit Im Label ¹⁾ (N=8)	Gesamt Intervention (N=24)	mit Im Label ¹⁾ (N=9)
<i>Geschlecht n</i>				
Männlich	7	3	12	4
Weiblich	10	5	12	5
Alter, MW, Jahre (SD) (min;max) in Jahren	47,1 (12,5) (22-65)	k.A.	45,1 (13,2) (20-70)	45,6 (10,4) (29-62)
<i>Ethnie</i>				
Kaukasisch	17	8	24	9
Andere	0	0	0	0
Gewicht, MW (SD) (min;max) in kg	65,9 (13,0) (45-90)	k.A.	68,4 (13,6) (43-90)	71,4 (12,8) (53-87)

1) Siehe zur Definition der im Label Population Kapitel 2.6: Auswertungspopulationen
Abkürzungen: MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Für die Datenreviews CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 liegen keine Angaben zum BMI vor. Die Studie CT-AMT-011-05 hat einen längeren Nachbeobachtungszeitraum als die Studie CT-AMT-011-03, zudem wurden auch Teilnehmer der Studie CT-AMT-010-01 eingeschlossen. Für zwei Patienten der Studie CT-AMT-011-01 lagen zusätzliche Daten in der Studie CT-AMT-011-05 vor. Für einen Patienten der Studie CT-AMT-011-02, der in CT-AMT-011-03 eingeschlossen war, lagen in Studie CT-AMT-011-05 keine Daten vor.

2.5 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU im Dossier als patientenrelevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt:

Tabelle 6: vom pU als patientenrelevant eingestufte und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	CT-AMT-010-01	CT-AMT-011-01	CT-AMT-011-02	CT-AMT-011-03	CT-AMT-011-05
Pankreatitis	Morbidität	•	•	•	•	•
Hospitalisierung		-	-	-	•	•
Abdominale Schmerzen		•1)	•1)	•2)	•	•
UE, SUE, Toxizität	Sicherheit	•	•	•	-	•

¹⁾ Nur UE

²⁾ Morbidität und UE

Abkürzungen: SUE: schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Interventionsstudien war die Veränderung der TG-Werte. Dieser Endpunkt wurde im Dossier nicht dargestellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird diesem Vorgehen gefolgt und die Veränderung der TG-Werte nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens von Alipogentiparvovec herangezogen. Da es sich um den primären Endpunkt der Interventionsstudien handelte, werden die Ergebnisse des Endpunkts TG-Veränderung jedoch ergänzend in Kapitel 3 diskutiert. Zusätzlich zu den in Tabelle 6 genannten Endpunkten werden Ergebnisse aus der Interventionsstudie CT-AMT-011-02 zur Lebensqualität für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Sekundäre Symptome (Lipaemia retinalis, eruptive Xanthome, Hepatosplenomegalie) werden im Zuge der Analyse der unerwünschten Ereignisse berücksichtigt.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien zu Alipogentiparvovec bzw. zu dem Vorläuferpräparat AMT-010 um nicht randomisierte, nicht vergleichende Studien im Sinne eines Vergleichs mit einer Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

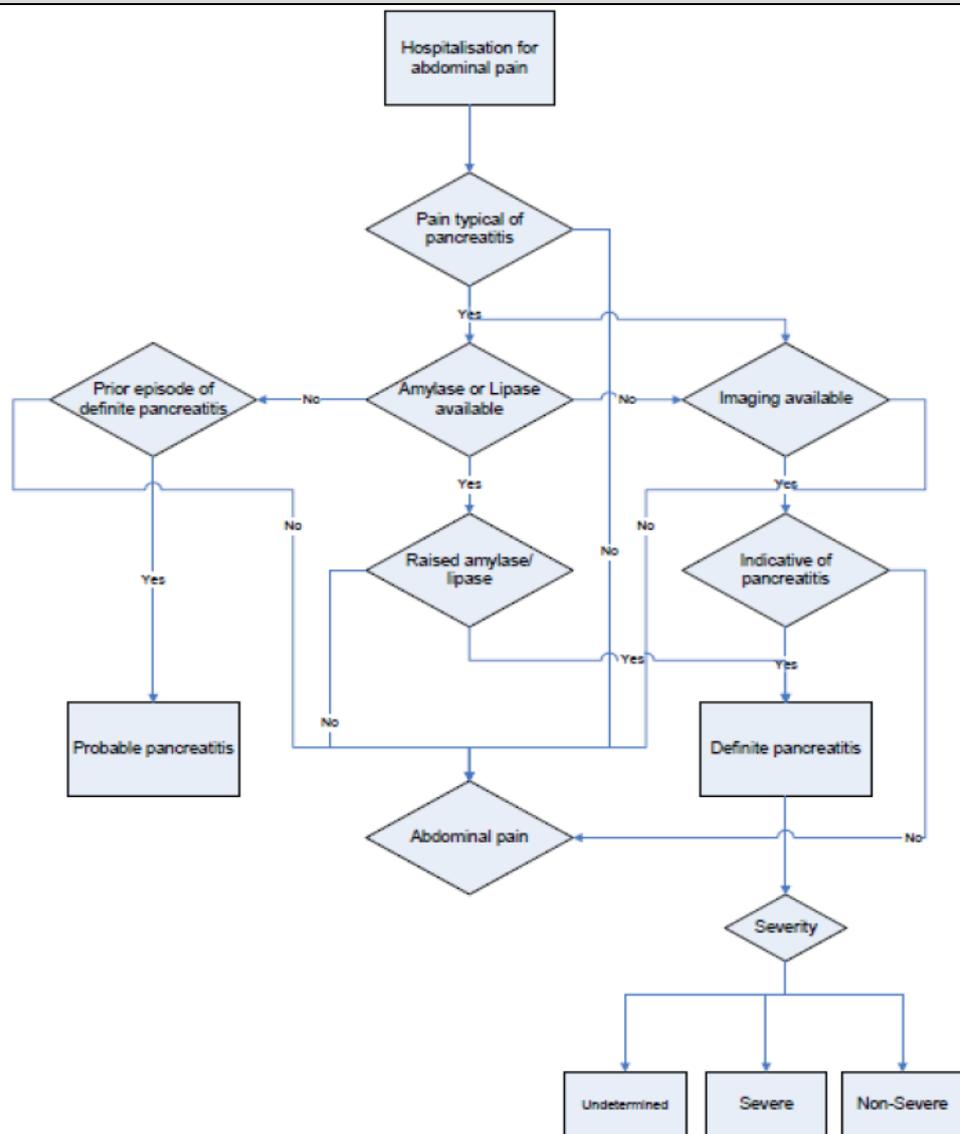
Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 10.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Inzidenz Pankreatitis und abdominale Schmerzen
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p>Operationalisierung: PREP-01 / CT-AMT-010-01</p> <p>In der Studie CT-AMT-010-01 wurden Pankreatitiden im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst. Post hoc wurde Pankreatitis auch als Wirksamkeitsendpunkt aufgenommen und die Inzidenz vor und nach der Behandlung mit der Studienmedikation verglichen. Inzidenzen wurden für folgende Zeiträume berichtet:</p> <p>von der ersten in der Anamnese des Patienten berichteten Pankreatitis bis zum Einschluss in die Vorläuferstudie (PREP-01)</p> <p>vom Einschluss in die Vorläuferstudie bis zur ersten Dosis der Prüfmedikation in der Hauptstudie (CT-AMT-010-01)</p> <p>von der Verabreichung der Prüfmedikation bis zur letzten berichteten Studienvisite</p> <p>gleiche Periode vor der Verabreichung der Studienmedikation wie nach der Verabreichung der Studienmedikation</p> <p>PREP-02 / CT-AMT-011-01</p> <p>Pankreatitiden wurden in der Studie CT-AMT-011-01 im Rahmen unerwünschter Ereignisse erfasst. Die Inzidenz von Pankreatitiden wurde post hoc als Wirksamkeits-Endpunkt eingeführt und für die Zeiträume</p> <p>von der Geburt bis zum Einschluss in die Vorläuferstudie (PREP-02)</p> <p>von der ersten in der Anamnese des Patienten berichteten Pankreatitis bis zum Einschluss in die Vorläuferstudie (PREP-02)</p> <p>vom Einschluss in die Vorläuferstudie (PREP-02) bis zur ersten Dosis der Prüfmedikation in der Hauptstudie (CT-AMT-011-01)</p> <p>von der Verabreichung der Prüfmedikation bis zur letzten berichteten Studienvisite</p> <p>3 Wochen nach Verabreichung der Prüfmedikation bis zur letzten berichteten Studienvisite</p> <p>anhand aller mit der Studienmedikation behandelten Patienten berechnet.</p> <p>CT-AMT-011-02</p> <p>In der Studie CT-AMT-011-02 wurden Pankreatitiden im Rahmen unerwünschter Ereignisse erfasst. Die Inzidenz von Pankreatitiden wurde für jeden Studienabschnitt erhoben: Vor Verabreichung der Studienmedikation (Screening) und nach Verabreichung der Studienmedikation (Haupt- und Extensionsstudie).</p> <p>CT-AMT-011-03</p> <p>Das verblindete Expertenpanel bewertete ein Ereignis als bestätigte Pankreatitis anhand der Revised Atlanta Diagnostic Criteria (Revision 2008) (Bollen et al., 2008). Auf Basis der Einschätzung der Experten wurde jedes Ereignis einer der folgenden 4 Gruppen zugeordnet:</p> <p>Bestätigte Pankreatitis</p> <p>Wahrscheinliche Pankreatitis</p> <p>Abdominale Schmerzen</p> <p>Andere (Ereignisse, die anhand der verfügbaren Informationen keiner der</p>

Morbidität	
	<p>vorhergehenden Kategorien zugeordnet werden können)</p> <p>Die Zustimmung aller drei Panelmitglieder war notwendig, um ein Ereignis einer der Kategorien zuzuordnen.</p> <p>Die Daten, die auf Grundlage der Revised Atlanta Diagnostic Criteria eine Einschätzung der Schwere eines Pankreatitis-Ereignisses zulassen (Die Diagnose sollte sich auf zwei der drei folgenden Punkte gründen: Schmerzen im oberen Abdomen, Amylase und /oder Lipase Level, die mindestens dreifach über dem Normalwert liegen, und CT- oder MRI-Befunde die vereinbar mit der Diagnose akuter Pankreatitis sind) waren nicht verfügbar. Das Panel traf daher eine Einschätzung über die Schwere des Ereignisses auf Basis der individuellen klinischen Erfahrungen und dem gesamten klinischen Erscheinungsbild.</p> <p>Der Entscheidungsbaum für die Einordnung in die Kategorien ist in Abbildung 2 dargestellt.</p> <p>Abbildung 2: Entscheidungsbaum für die Einordnung in die Kategorien definitive Pankreatitis, vermutliche Pankreatitis oder abdominale Schmerzen</p>

Morbidität

Eine Reduktion der Anzahl der Pankreatitis-Schübe wird über einen direkten Vergleich der prä-Behandlungserhebung mit der post-Behandlungserhebung einer Person abgebildet.

CT-AMT-011-05

Das verblindete Expertenpanel bewertete die Events hinsichtlich der Revised Atlanta Diagnostic Criteria (Revision 2012) (Banks et al., 2013). Hierbei erfordert die Diagnose einer Pankreatitis zwei der drei folgenden Merkmale:

Abdominalschmerzen, die auf akute Pankreatitis hinweisen

Serum-Lipase oder Amylase-Aktivität, die mindestens 3 mal höher als die obere Grenze des Normalwerts liegt, und

charakteristische Befunde akuter Pankreatitis bei der Auswertung bildgebender Verfahren.

Wenn abdominale Schmerzen auf eine akute Pankreatitis hinweisen, Serum-Lipase und /oder Amylase-Aktivität jedoch weniger als 3 mal höher als die obere

Morbidität	
	<p>Grenze des Normalwerts liegt, ist eine bildgebende Diagnostik notwendig, um die Diagnose zu bestätigen. Wenn die Diagnose der akuten Pankreatitis auf abdominalen Schmerzen und einer Erhöhung der Bauchspeicheldrüsenenzyme beruht, ist eine CECT (Contrast enhanced computed tomography) Bildgebung normalerweise nicht bei der Hospitalisierung erforderlich.</p> <p>Ereignisse, die bereits in der Studie CT-AMT-011-03 bewertet wurden, wurden nicht erneut bewertet.</p> <p>Jedes Ereignis wurde durch das Panel vergleichbar mit dem Vorgehen in CT-AMT-011-03 einer der folgenden 4 Gruppen zugeordnet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestätigte Pankreatitis (Schwere, akute typische abdominale Schmerzen, die mit den Atlanta Diagnostic Criteria [Revision 2012] übereinstimmen.) 2. Wahrscheinliche Pankreatitis (Typisches Schmerzereignis, mit unvollständigen Labordaten, die eine Dokumentation nach den Atlanta Diagnostic Criteria nicht ermöglichen für Patienten, bei denen bereits ein definitives Pankreatitis-Ereignis in der Vorgeschichte dokumentiert ist.) 3. Abdominale Schmerzen (Erfassung abdominaler Schmerzereignisse, welche auf eine Rolle des Pankreas in der Ätiologie schließen lassen, bei welchen aber in Ermangelung von entsprechenden Labordaten oder Bildgebung eine Diagnose der akuten Pankreatitis nach den Kriterien der Atlanta Diagnostic Criteria [Revision 2012] nicht gestellt werden kann.) 4. Andere (Ereignisse, die anhand der verfügbaren Informationen keiner der vorhergehenden Kategorien zugeordnet werden können) <p>Untersucht wurden die Anzahl und die Summe der einzelnen Ereignisse akuter Pankreatitis für den Zeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vor und nach der Behandlung mit der Studienmedikation, wobei die gleiche Periode vor der Verabreichung der Studienmedikation wie nach der Verabreichung der Studienmedikation betrachtet wurde • von der ersten, in der Anamnese des Patienten berichteten, Pankreatitis bis zum Einschluss in die Studie • von der Verabreichung der Prüfmedikation bis zur letzten berichteten Studienvisite • Insgesamt <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</p> <p>Der pU argumentiert, dass eine häufige und schwerwiegende Folge von LPLD multiple und /oder schwere Pankreatitis-Schübe seien (Brunzell et al., 2001). Im Falle einer schweren Pankreatitis könnten Patienten eine chronische Pankreatitis entwickeln, die in eine endokrine oder exokrine Pankreasinsuffizienz münden könne (Brunzell et al., 2001). Durch Pankreatitis-Schübe seien die Patienten zusätzlich einer lebensbedrohlichen Situation ausgesetzt (Brunzell et al., 2001). Die Verringerung oder Verhinderung von Pankreatitis-Episoden stelle ein Behandlungsziel von Patienten mit LPLD dar. Die Vermeidung des Auftretens einer Pankreatitis sei somit ein patientenrelevanter Endpunkt.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p>Definition und Erhebung des Endpunkts:</p> <p>Der Endpunkt wurde erst post hoc zur Auswertung der Wirksamkeit für die Interventionsstudien herangezogen und ist in diesen unzureichend operationalisiert. Es ist den Unterlagen des pU nicht eindeutig zu entnehmen, ob nur hospitalisierte Pankreatitis oder auch ambulant behandelte Pankreatitis erhoben wurde und ob eine Definition von Pankreatitis vorlag, nach der die Ereignisse als Pankreatitis eingestuft wurden.</p>

Morbidität	
	<p>Validität und Patientenrelevanz:</p> <p>Hospitalisierungen aufgrund von Pankreatitis und abdominalen Schmerzen sind grundsätzlich patientenrelevante Endpunkte. Aufgrund der unzureichenden Operationalisierung der Pankreatitis in den Interventionsstudien wird dieser Endpunkt als nicht valide betrachtet. Aus den Datenreviews geht hervor, dass zunächst geplant war, alle Pankreatitiden zu erfassen, also auch diejenigen, die nicht zu einer Hospitalisierung führten. Es wurde stattdessen nur zur Hospitalisierung führende Pankreatitis-Ereignisse und abdominale Schmerzen aufgenommen, so dass eine Unterschätzung der Ereignisse vor und nach Gabe der Studienmedikation möglich ist, was ebenfalls die Validität des Endpunkts in Frage stellt.</p>
Endpunkt	Hospitalisierungen
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p>Operationalisierung:</p> <p><u>PREP-01 / CT-AMT-010-01 / PREP-02 / CT-AMT-011-01 / CT-AMT-011-02</u></p> <p>Hospitalisierungen wurden im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse aufgeführt aber nicht als eigenständiger Endpunkt berichtet.</p> <p><u>CT-AMT-011-03 / CT-AMT-011-05</u></p> <p>In CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 wurden die Krankenhausaufenthalte auf Grund von abdominalen Schmerzen sowie die Dauer der Hospitalisierung erfasst. Berichtet wurden Anzahl der Patienten mit einer Hospitalisierung sowie die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Zusätzlich wurde die Anzahl und mediane Dauer von Aufenthalten auf der Intensivstation aufgrund von Pankreatitis und abdominalen Schmerzen erfasst.</p> <p>Eine Reduktion der Tage im Krankenhaus wird über einen direkten Vergleich der prä-Behandlungserhebung mit der post-Behandlungserhebung einer Person abgebildet.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</p> <p>Der pU argumentiert, dass Patienten mit LPLD häufig zur Behandlung in ein Krankenhaus eingewiesen würden. Dies betreffe sowohl Patienten mit einer akuten Pankreatitis als auch mit abdominalen Schmerzen. Darüber hinaus stellten alle Hospitalisierungen unabhängig von ihrer Indikation ein patientenrelevantes Ereignis dar. Sowohl die Reduktion der Anzahl der Hospitalisierungen als auch der Anzahl der Tage im Krankenhaus seien somit ein patientenrelevanter Endpunkt in der Behandlung von Patienten mit LPLD.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p>Definition und Erhebung des Endpunkts:</p> <p>Die Erhebung der Daten in den Datenreviews CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 erfolgte, wie weiter oben beschrieben (Kapitel 2.4), anhand von Krankenhausakten der eingeschlossenen Patienten. Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz:</p> <p>Hospitalisierung wird generell als patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Der Endpunkt überschneidet sich in weiten Teilen mit dem Endpunkt Pankreatitis und abdominale Schmerzen.</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	SF-36
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p>Operationalisierung: Der SF-36-Fragebogen beinhaltet acht Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden.</p> <p>Lebensqualität mittels SF-36 wurde für die 5 Patienten der Studie CT-AMT-011-02 erhoben. Weitere Erhebungen zur Lebensqualität liegen nicht vor. In Studie CT-AMT-011-02 wurden Einzel- und Gesamtwerte für jede Komponente des SF-36 sowie die Gesamtscores für den physical component score (PCS) und der mental component score (MCS) erfasst. Die Messzeitpunkte waren 2 Wochen vor Gabe der Studienmedikation, 2 Wochen nach Gabe der Studienmedikation und 1 Jahr nach Gabe der Studienmedikation.</p> <p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben: Der pU wertete den patientenrelevanten Endpunkt Lebensqualität im Rahmen des Dossiers nicht aus, da auf Basis der verfügbaren Informationen zu maximal fünf Studienteilnehmern (nach 1 Jahr zu drei Studienteilnehmern) keine belastbaren Aussagen getroffen werden könnten.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p>Definition und Erhebung des Endpunkts: Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder <u>einer Verbesserung der Lebensqualität.</u>“</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p>Operationalisierung: <u>CT-AMT-010-01 / CT-AMT-011-01 / CT-AMT-011-02</u></p> <p>Als UE wurde jedes während der Studie auftretende Ereignis definiert, unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation oder dem Injektionsverfahren. UE wurden gemäß der ICH Guideline (E6) für GCP, 1996 definiert. In Übereinstimmung mit der ICH wurde jedes ungünstige oder nicht beabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormale Laborbefunde), jedes Symptom und jede Erkrankung in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung der Prüfpräparate als UE dokumentiert, unabhängig davon ob das Ereignis mit den Prüfpräparaten in Zusammenhang stand oder nicht.</p> <p>Nicht als UE definiert waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische oder chirurgische Eingriffe für dokumentierte Vorerkrankungen, welche bereits vor Studienbeginn vorlagen oder diagnostiziert wurden und sich nicht verschlechtert hatten

Sicherheit	
	<ul style="list-style-type: none"> • Situationen, in denen ein erwartetes medizinisches Ereignis auftrat (z.B. geplante Operationen) <p>UE wurden jeweils mit ihrem höchsten Schweregrad berichtet. Ein bereits zuvor berichtetes UE oder eine Begleiterkrankung, welches sich in ihrem Schweregrad verschlechtert hatte, wurde als neues UE betrachtet. UE wurden als andauernd betrachtet, solange sie nicht vollständig abgeklungen waren oder im Fall einer Begleiterkrankung wieder den zu Studienbeginn dokumentierten Status erreicht hatten.</p> <p>Die Entscheidung, ob ein UE als schwerwiegend einzuordnen war, ist durch den Prüfarzt erfolgt. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist gemäß ICH Guideline (E6) für GCP, 1996, jedes medizinisches Ereignis, das:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zum Tod führt, - lebensbedrohlich ist, - einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder einen bestehenden verlängert, - zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt oder - eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt ist. <p>Wichtige medizinische Ereignisse, welche nicht zum Tod führten, lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten, wurden als SUE eingestuft, wenn sie nach entsprechender medizinischer Beurteilung den Patienten gefährdeten und eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderlich machten, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.</p> <p>In den Interventionsstudien wurden Toxizitäten als Sicherheitsendpunkt erfasst. Die Toxizität wurde mittels der allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen des National Cancer Institute (Common Terminology Criteria of Adverse Events, NCI-CTCAE) beurteilt. Dosislimitierende Toxizitäten (DLT) wurden definiert als das Auftreten einer mit der Gabe des Medikaments verbundenen Toxizität vom Grad 3 oder höher oder einer Neurotoxizität vom Grad 2 oder höher. Zusätzlich wurden post hoc potentielle DLT definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 oder höher auf der NCI-CTCAE-Skala bedeutet alle Schweregrad-Kategorien mit Ausnahme von „leicht“ • Grad 3 oder höher auf der NCI-CTCAE-Skala bedeutet alle Schweregrad-Kategorien mit Ausnahme von „leicht“ und „moderat“ • Bezug zur Studienmedikation bedeutet alle Zusammenhangs-Kategorien mit Ausnahme von „kein“ und „unwahrscheinlich“ <p>In den Interventionsstudien wurden Toxizitäten mit Bezug zur Gabe des Medikaments für die Hauptstudienphase analysiert und nicht zusätzlich für die Langzeitnachbeobachtung.</p> <p><u>CT-AMT-011-03</u> Eine Erhebung des Endpunktes ist in der Studie nicht erfolgt.</p> <p><u>CT-AMT-011-05</u> In der retrospektiven Datenerhebung CT-AMT-011-05 wurden Informationen zu SUE seit der letzten Studienvisite in den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 erhoben. Der Endpunkt Toxizitäten wurde in den retrospektiven Datenreviews nicht erhoben.</p>

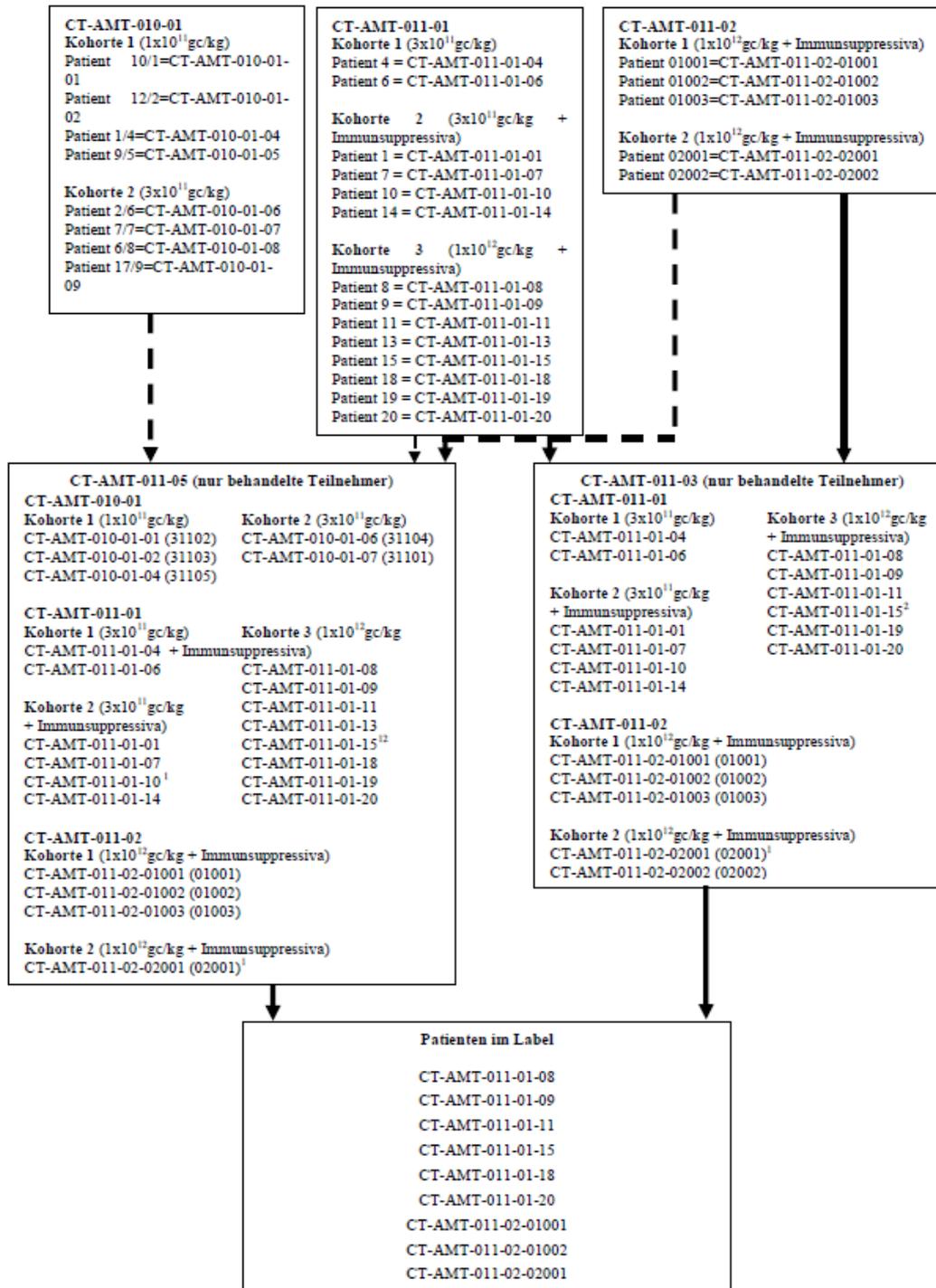
Sicherheit	
	<p>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</p> <p>Der pU führt aus, dass UE, SUE und Toxizität grundsätzliche Endpunkte in der Beurteilung der Sicherheit von Arzneimitteln seien. Aufgrund des direkten Zusammenhangs mit der Verringerung von Nebenwirkungen, stellten diese daher patientenrelevante Endpunkte dar.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p>Definition und Erhebung des Endpunkts:</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz:</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Auswertungspopulationen

Nur ein Teil der Patienten die in die Studien bzw. in die Reviews eingeschlossen wurden, entspricht der Zulassungspopulation. Diese setzt sich zusammen aus erwachsenen Patienten mit nachweisbaren Mengen an LPL-Protein, bei denen eine familiäre LPLD diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Zudem beträgt die zugelassene Dosierung 1×10^{12} gc/kg Körpergewicht Alipogentiparvovec. Die Patienten in der Studie CT-AMT-010-01 wurden mit dem Vorgängerprodukt AMT-010 behandelt und gehören somit nicht zur Zulassungspopulation. 19 Patienten erhielten Alipogentiparvovec, davon 13 in der zugelassenen Dosierung 1×10^{12} gc/kg, 8 in der Studie CT-AMT-011-01 und 5 in der Studie CT-AMT-011-02; alle diese Patienten erhielten zusätzlich eine immunsuppressive Behandlung, wie sie in der Fachinformation empfohlen wird. Der pU stellt im Dossier die Ergebnisse für alle Patienten dar, die eine Behandlung mit Alipogentiparvovec bzw. seinem Vorläuferprodukt AMT-010 erhalten haben und separat für diejenigen Patienten, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung und entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets erhalten haben. Der pU bezeichnet diese Patienten im Dossier als Patienten im Label.

Abbildung 3: Zusammensetzung der Patienten im Label



Wie Abbildung 3 zu entnehmen ist, stehen Ergebnisse von insgesamt 9 Patienten im Label zur Verfügung. Die Reduktion von 13 Patienten mit zugelassener Dosierung auf 9 Patienten im Label ist nicht transparent dokumentiert, es kann aber davon ausgegangen werden, dass einige Patienten aufgrund des Fehlens multipler oder schwerer Pankreatitis in der

Vorgeschichte nicht der Label-Population angehören. Es ist zudem unklar, ab welcher Anzahl von Pankreatitiden von multiplen Schüben ausgegangen wird. Im Datenreview CT-AMT-011-03 umfasste die im Label Population 8 Patienten und im Datenreview CT-AMT-011-05 9 Patienten.

Mortalität

40 Monate nach der Gabe von AMT-010 verstarb ein Patient an metastasiertem Lungenkrebs, der als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurde. Knapp 27 Monate nach Gabe von Alipogentiparvovec verstarb ein Patient der Studie CT-AMT-011-01 an einem Herzstillstand, der als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurde. In der Studie CT-AMT-011-02 verstarb keiner der 5 behandelten Patienten.

In den Datenreviews wurde Mortalität nicht erhoben.

Morbidität

Pankreatitis und abdominale Schmerzen

Pankreatitis wurde in den Interventionsstudien nicht a priori als Endpunkt geplant, sondern post hoc ausgewertet. In der Studie CT-AMT-010-01 hatten innerhalb von 5 Jahren nach der Gabe von AMT-010 2 Patienten in der Gruppe 1 (1×10^{11} gc/kg) jeweils eine Pankreatitis, in der Gruppe 2 (3×10^{11} gc/kg) hatte 1 Patient nach 5 Jahren eine Pankreatitis und 1 weiterer Patient nach 2,3 Jahren 4 Pankreatitiden nach Gabe von AMT-010. In der Studie CT-AMT-010-01 wurde die Anzahl der Pankreatitiden nach der Gabe der Studienmedikation innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 2,3 bis zu 5 Jahren erfasst. Diese wurde verglichen mit der Anzahl der Pankreatitiden, die in genau der gleichen Zeitspanne vor der Gabe der Studienmedikation aufgetreten waren. Wurde ein Patient nach Gabe der Studienmedikation 5 Jahre nachbeobachtet, wurde für diesen Patienten auch die Anzahl an Pankreatitiden erfasst, die er oder sie innerhalb von 5 Jahren vor der Gabe der Studienmedikation erlebt hatte (dieser Zeitraum vor der Gabe der Studienmedikation wird im Folgenden als Spiegelzeitraum bezeichnet). Vor Gabe von AMT-010 hatten 2 Patienten innerhalb von 5 Jahren in der Gruppe 1 jeweils eine Pankreatitis und 1 Patient hatte 3 Pankreatitis-Ereignisse. In der Gruppe 2 hatte 1 Patient in 5 Jahren vor Gabe der Studienmedikation 3 und ein Patient hatte 5 Pankreatitiden. Der Patient in Gruppe 2, für den vor der Gabe von AMT-010 3 Pankreatitiden erfasst waren, hatte nach der Gabe kein solches Ereignis und der Patient mit 5 Pankreatitis-Ereignissen hatte nach der Gabe der Studienmedikation im vergleichbaren Zeitraum 1 Pankreatitis. Für den Patienten, der nach der Gabe von AMT-010 4 Pankreatitiden erlebt hatte, war im vergleichbaren Zeitraum vor der Gabe der Studienmedikation kein Pankreatitis-Ereignis dokumentiert. Die Anzahl der Ereignisse pro Jahr war nach der Gabe der Studienmedikation geringer als zuvor (Tabelle 10). Für die gesamte Zeit seit der ersten Pankreatitis bis zum Einschluss in die Studie PREP-01 lag die jährliche Anzahl an Ereignissen hingegen teilweise unter der Anzahl an Ereignissen nach Gabe der Studienmedikation, in Gruppe 1 bei 0,15, in Gruppe 2 bei 0,25 und insgesamt bei 0,2 Ereignissen pro Jahr.

Tabelle 10: Ergebnisse zur Morbidität aus den Interventionsstudien

	Pankreatitis vor Behandlung			Pankreatitis nach Behandlung	
	Anzahl der Pankreatitis-Ereignisse pro x Zeitraum ¹⁾ (Spiegelzeitraum) in Jahren	Anzahl der Ereignisse pro Jahr (MW) (Spiegelzeitraum) ¹⁾	Anzahl der Ereignisse pro Jahr (MW) (erste Pankreatitis bis Einschluss in Vorbereitungsstudie)	Anzahl der Pankreatitis-Ereignisse pro x Zeitraum in Jahren	Anzahl der Ereignisse pro Jahr (MW)
Studie CT-AMT-010-01					
Gesamt-population	13/35,5	0,37	0,20	7/35,5	0,20
Gruppe 1 1x10 ¹¹ gc/kg	5/20	0,25	0,15	2/20	0,10
10/1	1/5	0,20	0,15	1/5	0,20
12/2	0/5	0	0,12	0/5	0
1/4	3/5	0,60	0,50	1/5	0,20
9/5	1/5	0,20	0,10	0/5	0
Gruppe 2 3x10 ¹¹ gc/kg	8/15,6	0,51	0,25	5/15,6	0,32
2/6	3/5	0,60	0,39	0/5	0
7/7	5/5	1,00	0,27	1/5	0,20
6/8	0/3,4	0	0,23	0/3,4	0
17/9	0/2,3	0	0,06	4/2,3	1,77
Studie CT-AMT-011-01					
Gesamt	k.A.	k.A.	0,27 ⁵⁾ (0,18)	k.A.	0,07
Gruppe 1 ²⁾	k.A.	k.A.	0,14 (0,15)	k.A.	0,00
Gruppe 2 ³⁾	k.A.	k.A.	0,33 (0,23)	k.A.	0,05
Gruppe 3 ⁴⁾	k.A.	k.A.	0,27 (0,17)	k.A.	0,13
Patienten im Label	k.A.	k.A.	0,14	k.A.	0,10

	Pankreatitis vor Behandlung			Pankreatitis nach Behandlung	
	Anzahl der Pankreatitis-Ereignisse pro x Zeitraum ¹⁾ (Spiegelzeitraum) in Jahren	Anzahl der Ereignisse pro Jahr (MW) (Spiegelzeitraum) ¹⁾	Anzahl der Ereignisse pro Jahr (MW) (erste Pankreatitis bis Einschluss in Vorbereitungsstudie)	Anzahl der Pankreatitis-Ereignisse pro x Zeitraum in Jahren	Anzahl der Ereignisse pro Jahr (MW)
Studie CT-AMT-011-02					
Gesamt	k.A.	k.A.	k.A.	1/39-52 Wochen	k.A.
Patienten im Label	k.A.	k.A.	0,69 ⁶⁾	1/39-52 Wochen	0,33

1) Der Zeitraum bezieht sich auf die Zeit vor Gabe der Studienmedikation, der vergleichbar ist mit der Nachbeobachtungszeit nach der Gabe der Studienmedikation (Spiegelzeitraum)

2) 3×10^{11} gc/kg ohne Immunsuppression

3) 3×10^{11} gc/kg mit Immunsuppression

4) 1×10^{12} gc/kg mit Immunsuppression

5) Im Studienbericht 0,30

6) Der Wert ist im Studienbericht nicht dokumentiert. Laut Dossier handelt es sich um den jährlichen Wert von Geburt bis Gabe der Studienmedikation

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe, MW: Mittelwert

Die Darstellung der Inzidenz der Pankreatitis erfolgte in der Studie CT-AMT-011-01 als Anzahl der Ereignisse pro Jahr nach Gabe der Studienmedikation für alle Gruppen, aber nicht für einzelne Patienten. Die Anzahl an Pankreatitiden bezogen auf den Zeitraum der Nachbeobachtung für individuelle Patienten sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Auch die Dauer des Verbleibs der Patienten in der Studie ist nicht klar. Im Dossier wird als Dauer seit der Behandlung für alle Gruppen und die Gesamtpopulation 5 Jahre angegeben, aus dem Studienbericht geht jedoch hervor, dass nur 10 Patienten von 14 einen Follow-up von 5 Jahren hatten. Die Daten in Tabelle 10 entstammen dem Dossier. Im Studienbericht zu CT-AMT-011-01 wird eine jährliche Häufigkeit an Pankreatitis von 0,30 beschrieben, bezogen auf den Zeitraum der ersten Pankreatitis bis zum Einschluss in PREP-02 und von 0,10 bezogen auf den Zeitraum von der Geburt bis zum Einschluss in PREP-02. Die jährliche Anzahl an Pankreatitiden von der ersten diagnostizierten Pankreatitis bis zum Einschluss in PREP-02 unterscheidet sich laut Studienbericht zwischen den Patienten deutlich (0,03 bis 0,57). Die jährliche Anzahl an Pankreatitiden war in der Studie CT-AMT-011-01 vor Gabe von Alipogentiparvovec höher, als nach der Gabe der Studienmedikation (0,27 im Dossier, bzw. 0,30 im Studienbericht vs. 0,07 für die Gesamtpopulation). In der Population im Label unterschied sich die jährliche Pankreatitis- Häufigkeit nur geringfügig (0,14 vs. 0,10).

In der Studie CT-AMT-011-02 hatten 3 der 5 Patienten bereits multiple Episoden von Pankreatitis in der Vorgeschichte. Ein Patient erlebte während Follow-up nach Gabe der Studienmedikation eine Pankreatitis.

Tabelle 11: Ergebnisse zur Morbidität aus dem Datenreview CT-AMT-011-03

Stu- die/ Po- pula- tion	Bewertetes Ereignis									
	Vor der Behandlung					Nach der Behandlung				
	Pankreatitis		Abdomi- nalschm erzen	Ande- re ¹⁾	Ge- samt	Pankreatitis		Abdomi- nalschm erzen	An- dere ¹⁾	Ge- samt
	bestä- tigt	Wahrsc heinlich				bestä- tigt	Wahrsc heinlich			
Alle behandelten Teilnehmer										
n=17	73	32	153	87	345	4	1	3	1	9
Patienten im Label										
n=8	56	23	123	71	273	3	1	3		7

1) Ereignisse, die anhand der verfügbaren Informationen keiner der Kategorien Pankreatitis oder Abdominalschmerz zugeordnet werden konnten

Tabelle 11 ist die Einschätzung der Expertenbewertung zu den Ereignissen für die behandelten Teilnehmer der Studie CT-AMT-011-03 zu entnehmen. Es handelt sich um einen Vergleich aller Pankreatitiden und abdominalen Schmerzen, die die Patienten vor der Gabe der Studienmedikation erlebt hatten, zu der Anzahl der Pankreatitiden nach Gabe der Studienmedikation. Die Patienten wurden im Schnitt 1093 Tage nachbeobachtet. Der Durchschnitt der Zeit seit Diagnose der LPLD lag bei 8,12 Jahren (0,4-46,6 Jahre). Die Häufigkeiten sind entsprechend aufgrund der deutlich längeren Beobachtung vor Gabe der Studienmedikation im Vergleich zum Follow-up nach Gabe der Studienmedikation nicht vergleichbar. Darüber hinaus weisen die eingeschlossenen Patienten in CT-AMT-011-03 erheblich abweichende Ereignishäufigkeiten auf. So hatten nach Einschätzung des Expertenpanels 2 Patienten keine definitive Pankreatitis, 1 Patient hatte bereits 10 Pankreatitiden und 1 Patient 16 Pankreatitiden. Von den 9 Ereignissen nach Gabe der Studienmedikation waren nach Einschätzung des Expertenpanels 8 leicht und 1 unbestimmt.

In Abbildung 4 ist der zeitliche Verlauf von Pankreatitiden und abdominalen Schmerzereignissen dargestellt. Zusätzlich ist der Abbildung die Anzahl dieser Ereignisse nach Gabe der Studienmedikation im Vergleich zum Spiegelzeitraum vor Gabe der Studienmedikation zu entnehmen. Aus der Darstellung des Spiegelzeitraums geht hervor, dass 8 von 17 Patienten kein Ereignis während der äquivalenten Zeit vor und nach Gabe der Studienmedikation erlebten. Der Großteil der Ereignisse trat bei 3 Patienten auf.

Abbildung 4: Pankreatitis- und abdominale Schmerzereignisse im Datenreview CT-AMT-011-03

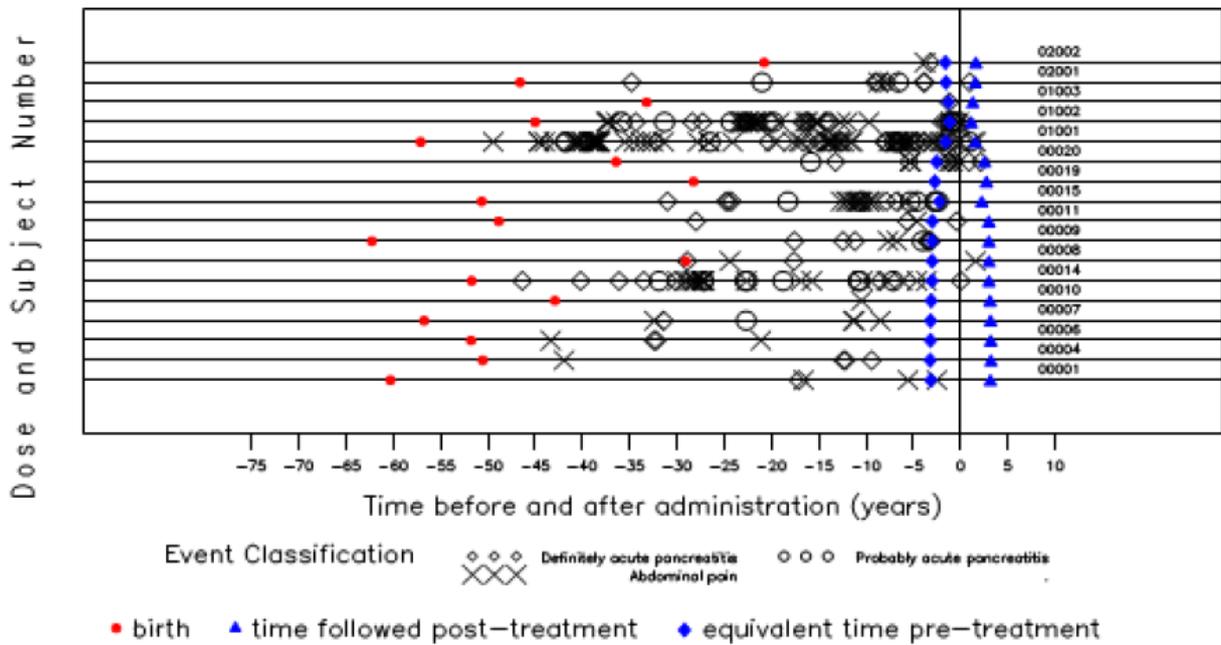
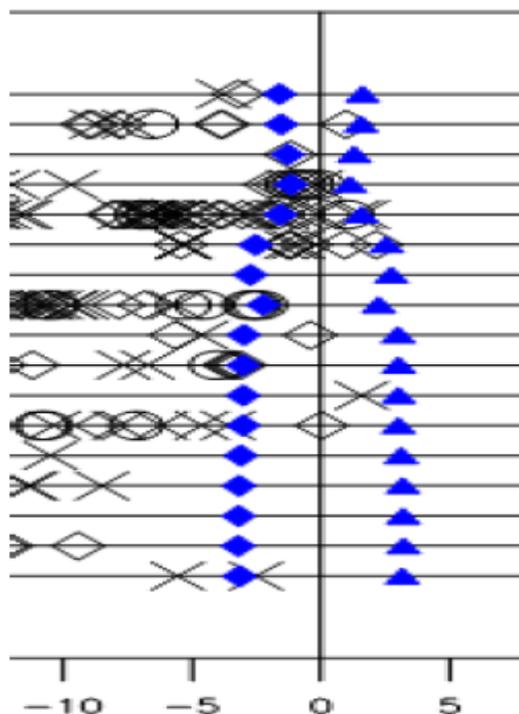


Abbildung 5: Vergrößerung des Spiegelzeitraums aus Abbildung 4



Mittels Cox-Regressionsanalyse wurden Ereignisse über verschiedene Zeitperioden vor der Gabe der Studienmedikation verglichen mit den Ereignissen im Follow-up nach Gabe der Studienmedikation. Insgesamt wurden 14 Zeitperioden zwischen 3 und 10 Jahren berücksichtigt. Die Ereignisse innerhalb von 3 Jahren vor Gabe der Studienmedikation (dies

entspricht in etwa der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit nach Gabe der Studienmedikation) sind Tabelle 12 zu entnehmen. Die Ergebnisse über die weiteren Zeitperioden waren konsistent hinsichtlich des HR und der Konfidenzintervalle. Eine weitere Sensitivitätsanalyse für den äquivalenten Zeitraum vor und nach Gabe der Studienmedikation war für den zusammengefassten Endpunkt Pankreatitis und abdominale Schmerzen ebenfalls vergleichbar mit dem 3-Jahres-Zeitraum, jedoch war das HR deutlich höher, wenn nur definitive oder mögliche Pankreatitis betrachtet wurde (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich des Risikos von Ereignissen vor und nach der Behandlung im Datenreview CT-AMT-011-03

Betrachtete Ereignisse	HR (95 %-KI), p-Wert (historische Kontrolle über einen 3-Jahreszeitraum)	HR (95 %-KI), p-Wert (äquivalenter Zeitraum vor und nach der Behandlung)
Ereignisse bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis und Abdominalschmerzen	0,44 (0,28;0,70); p=0,0005	0,44 (0,23;0,85); p=0,0140
Bestätigte und wahrscheinliche Pankreatitis-Ereignisse	0,38 (0,18;0,80); p=0,0103	0,95 (0,92;0,98); p=0,0022
Bestätigte Pankreatitis-Ereignisse	0,42 (0,16;1,13); p=0,0872	k.A.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio, k.A: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall

Für Patienten im Label zeigt der Vergleich der Ereignisse nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec zu einem gleich langen Zeitraum vor der Behandlung eine Verringerung der Anzahl der Ereignisse, der Effekt ist jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 13).

Tabelle 13: Vergleich des Risikos von Ereignissen mit äquivalentem Zeitraum vor und nach der Behandlung im Datenreview CT-AMT-011-03 für die Patienten im Label

Ereignisdatsatz	Patienten im Label (n=8) (Dosierung 1×10^{12} gc/kg mit Immunsuppression); Ratenverhältnis (95 %-KI)
D, P, A \geq 7	0,33 (0,11; 1,03)
D, P, A \geq 3	0,40 (0,16; 1,03)
D, P	0,40 (0,13; 1,28)
D	0,50 (0,13; 2,00)

Abkürzungen: A \geq 3: Abdominalschmerzen mit mindestens dreitägiger Hospitalisierung, A \geq 7: Abdominalschmerzen mit mindestens siebentägiger Hospitalisierung, D: Bestätigte akute Pankreatitis, gc: Genomkopie, KI: Konfidenzintervall, P: wahrscheinliche akute Pankreatitis

Tabelle 14 beinhaltet die Einschätzung der Experten zu den Ereignissen für die behandelten Teilnehmer der Studie CT-AMT-011-05. Die Studie CT-AMT-011-05 hat einen längeren Nachbeobachtungszeitraum als die Studie CT-AMT-011-03, zudem wurden auch Teilnehmer der Studie CT-AMT-010-01 eingeschlossen. Für zwei Patienten der Studie CT-AMT-011-01 aus der Dosisgruppe 3 (1×10^{12} gc/kg + Immunsuppressiva), die in CT-AMT-011-03 nicht betrachtet wurden, lagen zusätzliche Daten in der Studie CT-AMT-011-05 vor. Für einen

Patienten der Studie CT-AMT-011-02, der in CT-AMT-011-03 eingeschlossen war, lagen in Studie CT-AMT-011-05 keine Daten vor (Abbildung 3).

Tabelle 14: Ergebnisse zur Morbidität aus dem Datenreview CT-AMT-011-05

	Mit AMT-011 behandelt, n=19	Mit AMT-010 behandelt, n=5	Alle behandelten, n=24	Patienten im Label, n=9
Gesamtzahl der Ereignisse				
Gesamtzahl der Ereignisse	380	17	397	298
Anzahl der Personen (%)	19 (100)	5 (100)	24 (100)	9 (100)
Zahl vor der Behandlung	352	10	362	277
Zahl nach der Behandlung	28	7	35	21
Bestätigte akute Pankreatitis				
Gesamtzahl der Ereignisse	86	5	91	63
Anzahl der Personen (%)	18 (94,7)	3 (60)	21 (87,5)	9 (100)
Zahl vor der Behandlung	75	3	78	57
Zahl nach der Behandlung	11	2	13	6
Wahrscheinliche akute Pankreatitis				
Gesamtzahl der Ereignisse	39	2	41	30
Anzahl der Personen (%)	9 (47,4)	2 (40)	11 (45,8)	7 (77,8)
Zahl vor der Behandlung	33	0	33	24
Zahl nach der Behandlung	6	2	8	6
Abdominalschmerzen				
Gesamtzahl der Ereignisse	161	6	167	129
Anzahl der Personen (%)	16 (84,2)	3 (60)	19 (79,2)	8 (88,9)
Zahl vor der Behandlung	154	4	158	123
Zahl nach der Behandlung	7	2	9	6
Andere¹⁾				
Gesamtzahl der Ereignisse	94	4	98	76
Anzahl der Personen (%)	17 (89,5)	3 (60)	20 (83,3)	9 (100)
Zahl vor der Behandlung	90	3	93	73
Zahl nach der Behandlung	4	1	5	3

1) Ereignisse, die anhand der verfügbaren Informationen keiner der Kategorien Pankreatitis oder Abdominalschmerz zugeordnet werden konnten

Wie bei CT-AMT-011-03 wurden alle Pankreatitiden und abdominalen Schmerzen, die die Patienten vor der Gabe der Studienmedikation erlebt hatten, verglichen mit der Anzahl der Pankreatitiden nach Gabe der Studienmedikation. Die Patienten wurden im Schnitt 5,3 Jahre nachbeobachtet. Die Häufigkeiten sind entsprechend aufgrund der deutlich längeren

Beobachtung vor Gabe der Studienmedikation im Vergleich zum Follow-up nach Gabe der Studienmedikation nicht vergleichbar. Von den 35 Ereignissen nach Gabe der Studienmedikation klassifizierte das Expertenpanel keines als schwer, 3 als moderat, 21 als leicht und 11 als unbestimmt. Die Schweregrade für die Patienten, die bereits im Datenreview CT-AMT-011-03 eingeschlossen waren, wurden nicht erneut bewertet. In CT-AMT-011-03 stand die Kategorie moderat nicht zur Verfügung, so dass möglicherweise die geringe Anzahl an als moderat bewerteten Ereignissen erklärt werden kann.

In Abbildung 6 ist der zeitliche Verlauf von Pankreatitiden und abdominalen Schmerzereignissen dargestellt. Zusätzlich ist der Abbildung die Anzahl dieser Ereignisse nach Gabe der Studienmedikation im Vergleich zum Spiegelzeitraum vor Gabe der Studienmedikation zu entnehmen.

Abbildung 6: Pankreatitis- und abdominale Schmerzereignisse bei Patienten, die Alipogentiparvovec erhalten haben im Datenreview CT-AMT-011-05

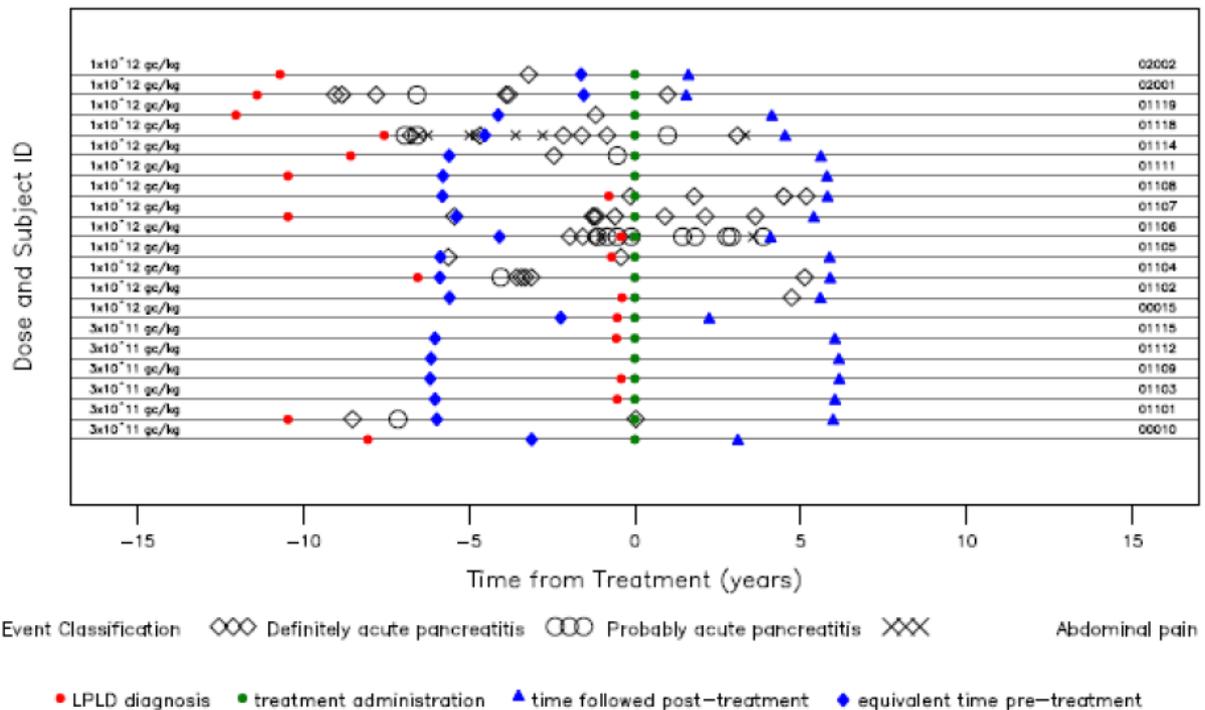


Abbildung 7: Vergrößerung des Spiegelzeitraums für Patienten mit der Dosierung 1×10^{12} gc/kg aus Abbildung 6

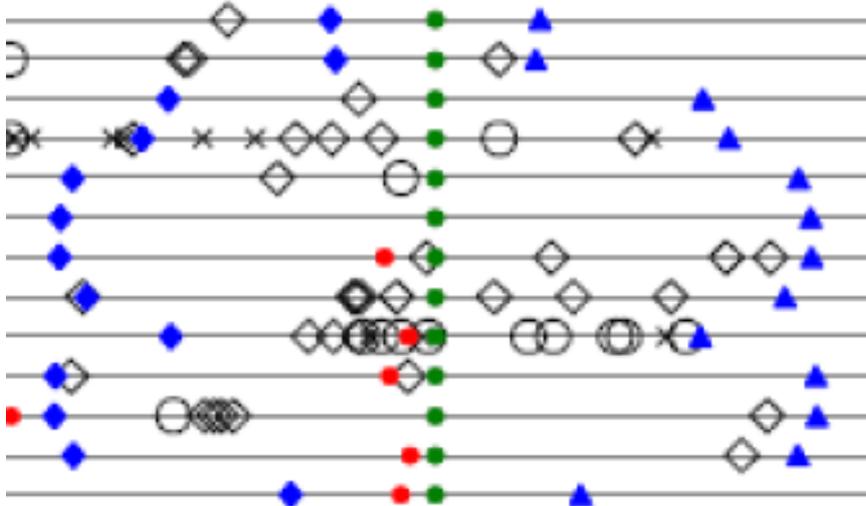


Tabelle 15 und Tabelle 16 sind die Verhältnisse der Häufigkeiten vor und nach Behandlung mit der Studienmedikation für bestätigte und wahrscheinliche akute Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit drei- oder siebentägiger Hospitalisierung für alle Patienten und für die Patienten im Label zu entnehmen. Bis auf die Auswertung für Patienten mit bestätigter oder wahrscheinlich akuter Pankreatitis oder Patienten, die mindestens 3 Tage aufgrund von Abdominalschmerzen hospitalisiert waren, zeigt sich keine statistische Signifikanz, weder für die nur mit Alipogentiparvovec oder AMT-010 behandelten Patienten, noch in der gesamten Gruppe der behandelten Patienten.

Tabelle 15: Vergleich des Risikos von Ereignissen mit äquivalentem Zeitraum vor und nach der Behandlung im Datenreview CT-AMT-011-05 für alle Patienten

Ereignisdatensatz	Mit AMT-011 behandelt Ratenverhältnis (95 %-KI)	Mit AMT-010 behandelt Ratenverhältnis (95 %-KI)	Alle behandelten Ratenverhältnis (95 %-KI)
D, P, A \geq 7	0,66 (0,37; 1,17) ¹⁾	1,33 (0,30; 5,96)	0,72 (0,42; 1,23)
D, P, A \geq 3	0,57 (0,33; 0,97)	2,00 (0,50; 8,00)	0,68 (0,41; 1,10)
D, P	0,68 (0,37; 1,26)	1,33 (0,30; 5,96)	0,75 (0,43; 1,32)
D	0,58 (0,28; 1,22)	0,67 (0,11; 3,99)	0,59 (0,30; 1,17)

1) primäre Analyse

Abkürzungen: A \geq 3: Abdominalschmerzen mit mindestens dreitägiger Hospitalisierung, A \geq 7: Abdominalschmerzen mit mindestens siebentägiger Hospitalisierung, D: Bestätigte akute Pankreatitis, KI: Konfidenzintervall, P: wahrscheinliche akute Pankreatitis

Wird nur die Patientengruppe im Label betrachtet (n=9), zeigen sich statistisch signifikante Ratenverhältnisse von Ereignissen nach der Gabe von Alipogentiparvovec gegenüber einem gleichlangen Zeitraum vor der Behandlung für bestätigte und wahrscheinliche Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit mindestens siebentägiger bzw. dreitägiger Hospitalisierung (Rate 0,66 vs. 0,34 bzw. 0,83 vs. 0,39) und für bestätigte Pankreatitis (0,42 vs. 0,15).

Tabelle 16: Vergleich des Risikos von Ereignissen mit äquivalentem Zeitraum vor und nach der Behandlung im Datenreview CT-AMT-011-05 für die Patienten im Label (n=9)

Ereignisse	Patientenjahre	Vor der Behandlung		Nach der Behandlung		Vergleich nach mit vor der Behandlung Ratenverhältnis (95 %-KI)
		Zahl der Ereignisse	Häufigkeit (Ereignisse pro Jahr)	Zahl der Ereignisse	Häufigkeit (Ereignisse pro Jahr)	
D, P, A \geq 7	40,9	27	0,66	14	0,34	0,52 (0,27; 0,99)
D, P, A \geq 3	40,9	34	0,83	16	0,39	0,47 (0,26; 0,86)
D,P	40,9	23	0,56	12	0,29	0,52 (0,26; 1,05)
D	40,9	17	0,42	6	0,15	0,35 (0,14; 0,90)

Abkürzungen: A \geq 3: Abdominalschmerzen mit mindestens dreitägiger Hospitalisierung, A \geq 7: Abdominalschmerzen mit mindestens siebentägiger Hospitalisierung, D: Bestätigte akute Pankreatitis, KI: Konfidenzintervall, P: wahrscheinliche akute Pankreatitis

Hospitalisierungen

Hospitalisierungen wurden in den Interventionsstudien nicht systematisch als eigener Endpunkt erhoben. Es liegen Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit Hospitalisierungen und der Dauer der Hospitalisierungen aus den Datenreviews vor. In Tabelle 17 und Tabelle 18 sind die Ergebnisse zu Hospitalisierungen für die in den Datenreviews CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 eingeschlossenen Patienten dargestellt. Der Vergleich bezieht sich auf die Zeit nach Gabe der Studienmedikation mit der kompletten Zeit vor Gabe der Studienmedikation. Da der Zeitraum vor Gabe der Studienmedikation deutlich größer war, handelt es sich um einen verzerrten Vergleich. Insgesamt erlebten nur wenige Patienten nach Behandlung mit Alipogentiparvovec eine Hospitalisierung aufgrund von Pankreatitis und Abdominalschmerzen. Für keinen der in CT-AMT-011-03 eingeschlossenen Patienten war nach Gabe der Studienmedikation ein Aufenthalt auf einer Intensivstation vermerkt. Für 1 in CT-AMT-011-05 eingeschlossenen Patienten, der nicht der im Label Population angehörte, war nach Gabe der Studienmedikation ein Aufenthalt auf einer Intensivstation vermerkt.

Tabelle 17: Anzahl und Dauer der Hospitalisierung in Studie CT-AMT-011-03

Ereignis	Endpunkt	Alle Patienten (n=17)		Patienten im Label (n=8)	
		Vor Behandlung	Nach Behandlung	Vor Behandlung	Nach Behandlung
Bestätigte Pankreatitis	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung, N (%)	14 (82,4)	3 (17,6)	8 (100,0)	2 (25,0)
	Mediane (min-max) Dauer der Hospitalisierung (Tage)	28,0 (0-1119)	0,0 (0-19)	50,5 (26-232)	0,0 (0-21)
Wahrscheinliche Pankreatitis	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung, N (%)	8 (47,1)	1 (5,9)	6 (75,0)	1 (12,5)
	Mediane (min-max) Dauer der Hospitalisierung (Tage)	0,0 (0-96)	0,0 (0-4)	5,0 (0-104)	0,0 (0-5)
Abdominalschmerzen	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung, N (%)	10 (58,8)	1 (5,9)	6 (75,0)	1 (12,5)

Ereignis	Endpunkt	Alle Patienten (n=17)		Patienten im Label (n=8)	
		Vor Behandlung	Nach Behandlung	Vor Behandlung	Nach Behandlung
	Mediane (min-max) Dauer der Hospitalisierung (Tage)	3,0 (0-367)	0,0 (0-5)	6,5 (0-423)	0,0 (0-7)
Andere¹⁾	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung, N (%)	13 (76,5)	0	7 (87,5)	0
	Mediane (min-max) Dauer der Hospitalisierung (Tage)	12,0 (0-95)	0,0 (0-0)	21,0 (0-119)	0,0 (0-0)

1) Ereignisse, die anhand der verfügbaren Informationen keiner der Kategorien Pankreatitis oder Abdominalschmerz zugeordnet werden konnten

Tabelle 18: Anzahl und Dauer der Hospitalisierung in Studie CT-AMT-011-05

Ereignis	Endpunkt	Alle Patienten (n=24)		Patienten im Label (n=9)	
		Vor Behandlung	Nach Behandlung	Vor Behandlung	Nach Behandlung
Bestätigte Pankreatitis	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung, N (%)	17 (70,8)	8 (33,3)	9 (100)	4 (44,4)
	Dauer MW (SD) (Tage)	37,0 (54,54)	4,0 (7,40)	-	-
	Mediane (min-max) Dauer	-	-	34,0 (3-232)	0,0 (0-28)
Wahrscheinliche Pankreatitis	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung, N (%)	9 (37,5)	4 (16,7)	7 (77,8)	2 (22,2)
	Dauer MW (SD) (Tage)	10,8 (24,62)	3,5 (15,29)	-	-
	Mediane (min-max) Dauer	-	-	4,0 (0-104)	0,0 (0-75)
Abdominalschmerzen	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung, N (%)	11 (45,8)	5 (20,8)	6 (66,7)	2 (22,2)
	Dauer MW (SD) (Tage)	33,6 (91,95)	1,4 (3,60)	-	-
	Mediane (min-max) Dauer	-	-	5,0 (0-423)	0,0 (0-14)
Andere¹⁾	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung, N (%)	16 (66,7)	1 (4,2)	7 (77,7)	1 (11,1)
	Dauer MW (SD) (Tage)	19,8 (31,10)	0,3 (1,43)	-	-
	Mediane (min-max) Dauer	-	-	18,0 (0-119)	0,0 (0-7)

1) Ereignisse, die anhand der verfügbaren Informationen keiner der Kategorien Pankreatitis oder Abdominalschmerz zugeordnet werden konnten

Abkürzungen: MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nur bei den 5 Patienten der Studie CT-AMT-011-02 mittels SF-36 Fragebogen erhoben.

Tabelle 19: Lebensqualität gemessen mit SF-36 in Studie CT-AMT-011-02

Patient	Visite	Physische Komponente					Psychische Komponente				
		Gesamt	körperliche Funktionsfähigkeit	Körperliche Rollenfunktion	Körperlicher Schmerz	allgemeine Gesundheitswahrnehmung	Gesamt	Vitalität	Soziale Funktionsfähigkeit	Emotionale Rollenfunktion	Psychisches Wohlbefinden
01001	Woche -2	46,8	52,8	47,1	41,4	44,8	51,1	55,2	51,4	44,2	52,8
	Woche 14	51,0	52,8	47,1	50,3	47,2	51,8	61,5	56,9	44,2	50,0
	Woche 52	45,0	50,7	52,0	32,5	43,4	53,0	58,3	56,9	48,1	47,2
01002	Woche -2	56,0	54,9	56,9	62,1	50,6	59,5	67,7	56,9	55,9	58,5
	Woche 14	26,3	29,7	27,5	29,2	37,7	53,9	49,0	51,4	36,4	50,0
	Woche 52	28,9	40,2	27,5	29,2	38,6	52,6	45,9	40,5	44,2	52,8
1003	Woche -2	47,0	52,8	39,7	55,4	48,2	48,3	42,7	35,0	55,9	52,8
	Woche 14	53,8	57,0	49,5	46,1	52,9	43,3	45,9	45,9	48,1	44,4
	Woche 52	58,8	57,0	56,9	55,4	52,9	46,7	55,2	51,4	52,0	44,4
2001	Woche -2	52,5	57,0	56,9	41,4	60,1	59,4	61,5	56,9	55,9	58,5
	Woche 14	28,6	42,3	27,5	29,2	32,9	49,3	33,4	45,9	44,2	50,0
2002	Woche -2	61,1	57,0	56,9	62,1	63,9	53,1	55,2	56,9	55,9	52,8
	Woche 14	49,2	52,8	29,9	51,1	48,2	36,5	45,9	40,5	32,6	41,6

Rot: Verschlechterung gegenüber Baseline; grün: Verbesserung gegenüber Baseline; weiß: keine Veränderung gegenüber Baseline

Für drei Patienten lagen Ergebnisse aus dem SF-36 zum Baseline (2 Wochen vor Gabe der Studienmedikation) zu Woche 14 und Woche 52 vor, für 2 weitere Patienten sind nur Daten für den Baseline und Woche 14 verfügbar. Aus Tabelle 19 geht hervor, dass sich die Lebensqualität im Vergleich zum Baseline häufiger verschlechtert hat, als stabil zu bleiben oder sich zu verbessern. Dies gilt sowohl für die psychische wie auch die physische Komponente des SF-36 und für die beiden Beobachtungszeitpunkte.

Im klinischen Studienbericht wird zu diesen Ergebnissen ausgeführt, dass die Verschlechterung der Lebensqualität in Woche 14 möglicherweise auf die Belastungen durch Studienprozeduren zu diesem Zeitpunkt zurückzuführen sei, darunter unter anderem Biopsien.

Unerwünschte Ereignisse

CT-AMT-010-01

Tabelle 20: UE in CT-AMT-010-01

MedDRA Systemorganklasse	Gesamt (N=8) Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis	
	Woche 0–12 N (%)	Woche 13 – 5 Jahre N (%)
Irgendein Ereignis	8 (100,0)	8 (100,0)
Herzerkrankungen	2 (25,0)	3 (37,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (12,5)	1 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (50,0)	7 (87,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (37,5)	7 (87,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (50,0)	7 (87,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (12,5)	6 (75,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (87,5)	8 (100,0)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (75,0)	7 (87,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (25,0)	2 (25,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (25,0)	3 (37,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (12,5)	3 (37,5)
Gefäßerkrankungen	3 (37,5)	4 (50,0)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	-	1 (12,5)
Erkrankungen des Auges	-	1 (12,5)
Erkrankungen des Immunsystems	-	1 (12,5)
Untersuchungen	-	2 (25,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	1 (12,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (mit Zysten, Polypen)	-	1 (12,5)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	-	2 (25,0)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

In der Hauptphase der Studie CT-AMT-010-01 war das häufigste erfasste UE Kopfschmerz bei 4 Patienten. Bei 1 Patient wurden Rückenmuskelschmerzen, Muskelschmerzen in der linken Schulter und Nackenmuskelschmerzen (Beginn jeweils 3 Tage nach der Gabe der Studienmedikation), als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Bei 1 weiteren Patienten wurden Muskelschmerzen im linken und rechten

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Alipogentiparvovec

Oberschenkel 13 Tage nach der Gabe der Studienmedikation dokumentiert, die möglicherweise mit der Studienmedikation zusammen hängen. Kein Ereignis wurde als schwer eingestuft. Die Ereignisse Brennen, Pyrexie, Steifheit des Bewegungsapparates und Fatigue wurden als vermutlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen eingestuft, ein weiteres Ereignis von Brennen sowie jeweils eine Hypertension, Verstopfung und zwei Myalgie-Ereignisse wurden als möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft. Diese Ereignisse traten bei 3 Patienten auf. SUE traten in der Hauptphase der Studie CT-AMT-010-01 nicht auf.

4 von insgesamt 5 möglichen dosislimitierenden Toxizitäten (DLT) bei 5 Patienten waren Kopfschmerzereignisse von mittlerer Schwere. 2 dieser Ereignisse traten am Tag der Gabe der Studienmedikation auf. Ein weiterer Fall von "Brennen" mit mittlerer Intensität begann ebenfalls am Tag der Verabreichung der Prüfsubstanz. Bei 3 Patienten konnten die Kopfschmerzen im Verlauf der Studie gestoppt werden und wurden als nicht oder wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft. Das Ereignis „Brennen“ bei einem weiteren Teilnehmer der Studie konnte ebenfalls gestoppt werden und wurde als wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend klassifiziert. Bei einem Patienten hatte das mögliche DLT Kopfschmerzen einen längeren Verlauf. Der Patient erhielt die Studienmedikation am 28. Feb 2006. Das Ereignis begann mild und wurde später auf moderat aufgestuft. Am 12. April 2006 wurde der Schweregrad wiederum auf mild herabgestuft, und die Kausalität auf "nicht mit Studienmedikation assoziiert" eingestuft.

In der Extensionsphase der Studie (Woche 12 bis 5 Jahre nach Gabe der Studienmedikation) traten bei allen Patienten UE auf, darunter am häufigsten Abdominalschmerzen (5 Patienten), Bauchbeschwerden und prozedurale Schmerzen (jeweils 4 Patienten) sowie Nasopharyngitis und Pankreatitis (jeweils 3 Patienten). Das UE prozedurale Schmerzen, dass bei 4 Patienten berichtet wurde, war in allen Fällen auf Muskelbiopsien zurückzuführen. 1 berichtetes UE (Hypertonie) während des Extensionszeitraums wurde klassifiziert als möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend. Während der Extensionsphase traten 25 SUE auf, darunter 6 Pankreatitiden und 1 SUE Abdominalschmerzen, sowie Herzerkrankungen (2 Angina pectoris Ereignisse, Gefäßprothese, akuter Herzinfarkt, akutes Koronarsyndrom) und 3 Pneumonien.

CT-AMT-011-01

Insgesamt wurden in den 12 Wochen der Hauptstudie 276 UE für die 14 Patienten der Studie CT-AMT-011-01 dokumentiert und 589 UE während der gesamten Studienzeit von bis zu 5 Jahren. Ein Patient verstarb nach knapp 27 Monaten und 13 schwerwiegende UE (SUE) wurden berichtet, davon 2 SUE während der Hauptstudienphase innerhalb der ersten 12 Wochen (1 Hyperthermie, die als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend beurteilt wurde, und eine Pankreatitis, die nicht mit der Studienmedikation zusammenhing).

Die häufigsten UE innerhalb der ersten 12 Wochen waren gastrointestinale Erkrankungen. Die häufigsten Erkrankungen innerhalb dieser Systemorganklasse (SOC) (>50 %) waren Dyspepsie, Übelkeit und abdominale Schmerzen. Erkrankungen des Nervensystems und des

Bewegungsapparats wurden ebenfalls häufig berichtet. Bei 12 Probanden traten Störungen des Nervensystems auf, davon am häufigsten ($\geq 50\%$, 11 Patienten) Kopfschmerzen. Bei 12 Probanden traten Muskel-Skelett-Symptome auf, davon am häufigsten ($\geq 50\%$; 10 Patienten) Schmerz in den Extremitäten, vor allem im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation (intramuskuläre Injektionen, Spinalanästhesie). Es wurden zudem innerhalb der ersten 12 Wochen folgende UE von besonderem Interesse berichtet: Hyperästhesie (4 Patienten), Hyperthermie (3 Patienten), Ödeme an der Injektionsstelle (3 Patienten), Schmerzen an der Injektionsstelle (3 Patienten), Schmerzen an der Infusionsstelle (2 Patienten).

Alle 14 Patienten hatten Lipaemia retinalis in der Anamnese. Innerhalb der ersten 12 Wochen nach Gabe der Studienmedikation wurde bei 2 der 14 Patienten Lipaemia retinalis berichtet (nur neue Ereignisse oder Verschlechterung von bereits bestehender Lipaemia retinalis). Für 2 der 14 Probanden wurden Xanthome dokumentiert.

In der Langzeitnachbeobachtung zeigten sich, wie auch in der Hauptstudienzeit bis 12 Wochen nach Gabe der Studienmedikation, am häufigsten gastrointestinale Erkrankungen (75 Ereignisse in 13 Patienten) mit Übelkeit und Bauchschmerzen als häufigste Erkrankungen innerhalb dieser SOC. Lipaemia retinalis trat bei 13 Patienten (22 Ereignisse) auf und Xanthome bei 2 Patienten (8 Ereignisse). Zwei Probanden hatten Pankreatitis (je 1 Ereignis). 1 Patient hatte 3 akute Pankreatitis-Ereignisse (als SUE berichtet).

Tabelle 21: UE in CT-AMT-011-01

MedDRA Systemorganklasse	Hauptstudie 12 Wochen	Hauptstudie und Langzeitnachbeobachtung	
	Gesamt (N=14) N (%)	Gesamt (N=14) N (%)	Patienten im Label (N=6) N (%)
Irgendein Ereignis	14 (100,0)	14 (100,0)	6 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (14,3)	6 (42,9)	4 (66,7)
Augenerkrankungen	3 (21,4)	14 (100,0)	6 (100,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (85,7)	13 (92,9)	6 (100,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (78,6)	14 (100,0)	6 (100,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (7,1)	6 (42,9)	4 (66,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (71,4)	14 (100,0)	6 (100,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (71,4)	13 (92,9)	5 (83,3)
Untersuchungen	3 (21,4)	8 (57,1)	4 (66,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (35,7)	5 (35,7)	3 (50,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (85,7)	13 (92,9)	6 (100,0)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (85,7)	12 (85,7)	5 (83,3)

MedDRA Systemorganklasse	Hauptstudie 12 Wochen	Hauptstudie und Langzeitnachbeobachtung	
	Gesamt (N=14) N (%)	Gesamt (N=14) N (%)	Patienten im Label (N=6) N (%)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (28,6)	7 (50,0)	2 (33,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (14,3)	5 (35,7)	2 (33,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (57,1)	8 (57,1)	5 (83,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (50,0)	10 (71,4)	4 (66,7)
Gefäßerkrankungen	5 (35,7)	7 (50,0)	3 (50,0)
Herzerkrankungen	-	4 (28,6)	3 (50,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (mit Zysten, Polypen)	-	3 (21,4)	2 (33,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	-	1 (7,1)	1 (16,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		3 (21,4)	1 (16,7)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Während der ersten 12 Studienwochen hatten 4 Patienten ein UE mit Intensität schwer und 9 Patienten hatten ein UE mit der höchsten Intensität moderat. Schwere UE waren Bauchschmerzen, Unterleibsschmerzen, Pankreatitis, C-reaktives Protein (CRP) erhöht, Schlaflosigkeit, Hypoglykämie, prozedurale Schmerzen und Hyperthermie.

Während der Langzeitnachbeobachtungen gab es 13 schwere UE in 5 Patienten. Schwere UE waren Bauchschmerzen, Darmverschluss, prozeduraler Schmerz und Ischias (alle bei einem Patienten); Anämie, prozeduraler Schmerz (nach der Operation), Arteriosklerose und instabile Angina (alle bei einem Patienten); Lipaemia retinalis, Herzstillstand und chronisches Nierenversagen (alle bei einem Patienten); oropharyngeale Schmerzen (ein Patient) und akute Pankreatitis (ein Patient).

In der zwölfwöchigen Hauptstudienphase der Studie CT-AMT-011-01 hatte von den 6 Patienten im Label 1 Teilnehmer ein SUE. Während der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtung traten bei 3 Patienten im Label insgesamt 7 SUE und 1 Todesfall auf (Todesursache Herz-Kreislauf-Stillstand, Todesfall steht nicht in Beziehung zur Studienmedikation).

Es traten während der zwölfwöchigen Hauptstudienphase 4 potentielle DLT auf, 2 möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Fälle von moderatem Kopfschmerz, 1 Fall von moderatem Kribbeln und 1 Fall von schwerer Hyperthermie, die als vermutlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurde.

CT-AMT-011-02

Alle 5 Patienten der Studie CT-AMT-011-02 hatten mindestens 1 UE während des Haupt-Studienzeitraums von 14 Wochen. 3 der UE wurden als schwerwiegend eingestuft. Die am häufigsten berichteten UE waren Übelkeit, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit. Entsprechend der Darstellung im Dossier werden in Tabelle 22 die Ereignisse für Woche 0-26 und 26-52 dargestellt.

Tabelle 22: UE in CT-AMT-011-02

MedDRA Preferred Term	Woche 0-26 ¹⁾	Woche 26-52 Hauptstudie und Langzeitnachbeobachtung	
	Gesamt (N=5) N (%)	Gesamt (N=5) N (%)	Patienten im Label (N=3) N (%)
Irgendein Ereignis	5 (100,0)	4 (80,0)	3 (100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (100,0)	3 (60,0)	3 (100)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (100,0)	1 (20,0)	3 (100)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (80,0)	2 (40,0)	3 (100)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (80,0)	1 (20,0)	2 (66,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (80,0)	1 (20,0)	2 (66,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (60,0)	1 (20,0)	2 (66,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (60,0)	1 (20,0)	3 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (60,0)	2 (40,0)	3 (100)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (60,0)	1 (20,0)	2 (66,7)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (60,0)	1 (20,0)	2 (66,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (40,0)	-	1 (33,3)
Reproduktionssystem und Brusterkrankungen	2 (40,0)	-	1 (33,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (20,0)	-	1 (33,3)
Augenerkrankungen	1 (20,0)	2 (40,0)	2 (66,7)
Untersuchungen	1 (20,0)	-	-
Gefäßerkrankungen	1 (20,0)	-	1 (33,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	-	2 (40,0)	2 (66,7)
Schwangerschaft	-	1 (20,0)	-

1) Entspricht nicht der Hauptstudienphase, die 14 Wochen umfasste
Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Kein lebensbedrohliches UE wurde während der ersten 14 Wochen der Studie berichtet. 3 UE wurden als schwerwiegend eingestuft (Lungenembolie, prozedurale Hypotonie, Arthralgie). Insgesamt wurden 6 UE als schwer kategorisiert. Schwere UE waren Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Lungenembolie, Brustschmerzen und Hypästhesie. UE, die möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen, waren Hypoglykämie, Arthritis, Fatigue, Schmerzen in den Extremitäten, Schmerzen an der Injektionsstelle, periphere Ödeme, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Lungenembolie, Schwindel, Belastungs-Dyspnoe, Übelkeit, Präsynkope, Kopfschmerzen und abnormales Haarwachstum.

Während der Extensionsphase der Studie (Woche 26 bis 52) traten Bronchitis, Hepatomegalie, Lipaemie retinalis und Sinusitis jeweils 2-mal auf. Ein schweres UE (Pankreatitis) wurde berichtet. Alle anderen UE wurden als mild oder moderat eingestuft. 4 SUE bei 3 Patienten wurden in der Extensionsphase berichtet: Abdominalschmerzen, Erbrechen, Schwangerschaft (9 Monate nach Gabe der Studienmedikation; Spontanabort in Woche 10) und Pankreatitis.

In Studie CT-AMT-011-02 gibt es 3 Patienten im Label. Davon hatten zwei Teilnehmer während der 14-wöchigen Hauptstudienphase zwei SUE. In der Erweiterungsphase (bis Woche 52) traten bei zwei Teilnehmern insgesamt drei SUE (ein Fall von Pankreatitis) auf.

Eine mögliche dosislimitierende Toxizität (DLT) wurde als schweres Ereignis einer Lungenembolie berichtet. Das Ereignis trat 50 Tage nach Gabe der Studienmedikation auf und wurde zunächst als möglicherweise im Zusammenhang stehend mit Alipogentiparvec, der immunsuppressiven Therapie und der Prozedur der Gabe der Studienmedikation eingestuft. Nach einer Neubewertung wurde ein Zusammenhang vom Prüfarzt und dem Unternehmen als unwahrscheinlich klassifiziert, da Hyperkoagulabilität, die im Zusammenhang mit LPLD steht, zu Lungenembolien führen könne. Eine weitere mögliche DLT von Hypästhesie wurde als schweres Ereignis gemeldet. Das Ereignis wurde als möglicherweise im Zusammenhang mit der immunsuppressiven Therapie stehend eingestuft, aber nicht im Zusammenhang mit Alipogentiparvec.

CT-AMT-011-05

Im Datenreview CT-AMT-011-05 wurden SUE und Schwangerschaften erfasst, die nach der letzten Studienvisite in CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 aufgetreten waren. Insgesamt traten ohne Schwangerschaften mit normalem Ausgang 7 SUE auf (septische Klebsiella oxytoca, Hypertriglyceridämie, Pankreatitis und Lungenembolie bei 3 Patienten, die Alipogentiparvec erhalten hatten, Herzstillstand bei einem Patienten der AMT-010 erhalten hatte und symptomatisches Vorhofflimmern und Venenthrombose bei 2 Patienten, die keine Studienmedikation erhalten hatten). Im Studienbericht zu CT-AMT-011-05 wird darauf aufmerksam gemacht, dass die SUE bei Patienten, die AMT-010 erhielten geringer als die erwartete Anzahl ist, da CRF-Fragen zu SUE in den Studienzentren missinterpretiert worden waren. Keine der dokumentierten SUE wurden mit der Gabe von Alipogentiparvec oder AMT-010 in Verbindung gebracht. Aus dem Review CT-AMT-011-05 wurde daher keine Änderungen des Sicherheitsprofils abgeleitet.

2.7 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

„Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Basis der Ergebnisse des klinischen Programms nicht-quantifizierbar.

Für die Morbiditäts-Endpunkte Pankreatitis und Hospitalisierung wird auf Basis der beiden retrospektiven Datenreview-Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 sowohl für alle Patienten als auch für Patienten, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung erhalten haben und die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen, eine relevante Verminderung schwerwiegender Krankheitsfolgen nachgewiesen. Für die Sicherheitsendpunkte kann mangels eines Vergleichs (gegenüber der Situation vor Behandlung bzw. einer Vergleichstherapie) nur festgestellt werden, dass die Zulassungsbehörde insgesamt von einer positiven Bewertung der Nutzens- und Schadensaspekte ausgeht.“

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Design und Methodik

Alipogentiparvovec ist zugelassen für erwachsene Patienten, bei denen eine familiäre LPLD diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Die zugelassene Dosierung beträgt 1×10^{12} LPL^{S447X} Genomkopien (gc)/kg Körpergewicht. Beginnend drei Tage vor und bis 12 Wochen nach der Anwendung von Alipogentiparvovec sollte laut Fachinformation eine immunsuppressive Behandlung erfolgen: es werden Ciclosporin (3 mg/kg/Tag) und Mycophenolatmofetil (2×1 g/Tag) empfohlen. Außerdem sollte eine halbe Stunde vor der Injektion von Alipogentiparvovec eine intravenöse Gabe von 1 mg/kg Methylprednisolon als Bolus erfolgen. Die Zulassung ist an die Einrichtung eines Patientenregisters gebunden, in welchem für alle mit Alipogentiparvovec behandelten Patienten Informationen zur Demographie, Sicherheit, Wirksamkeit, Ernährung und Lebensqualität, sowie allgemeine Informationen über die Krankheitsepidemiologie gesammelt werden sollen (CHMP, 2012).

Die Studienpopulation stimmte nur teilweise mit der Zulassungspopulation überein, da nicht alle Patienten multiple Pankreatitiden in der Vorgeschichte aufwiesen und da zum Teil Dosierungen verwendet wurden, die nicht der zugelassenen Dosierung entsprachen. Insgesamt wurden in 3 Interventionsstudien 27 Patienten behandelt, davon 19 mit Alipogentiparvovec und 8 mit dem Vorläuferpräparat AMT-010. Von den 19 mit Alipogentiparvovec behandelten Patienten entsprachen nach Angaben des pU 9 Patienten der "Population im Label", die alle Merkmale der Population erfüllen, für die Alipogentiparvovec zugelassen wurde (Ausschluss der Patienten, die AMT-010 erhalten hatten, schwere oder multiple Pankreatitis in der Vorgeschichte, nachweisbare Mengen an LPL-Protein, Dosierung von 1×10^{12} LPL^{S447X} gc/kg). Eine präzise Definition der Population im Label wäre wünschenswert gewesen. Es bleibt unklar, wie viele Pankreatitiden zur Definition multipler Pankreatitis führen oder welche Merkmale ein schweres Pankreatitis-Ereignis definieren.

Der Zulassung von Alipogentiparvovec liegen die Interventionsstudien CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02 und der Datenreview CT-AMT-011-03 sowie die Vorbereitungsstudien PREP-01 und PREP-02 zugrunde. Darüber hinaus begründet der pU den Zusatznutzen von Alipogentiparvovec mit dem Datenreview CT-AMT-011-05, der zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht zur Verfügung stand. Bei den Interventionsstudien handelt es sich um prospektive, offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte, klinische Studien bei Patienten mit LPLD. Primäres Ziel der Interventionsstudien war die Messung der Veränderung der TG-Werte und die Erfassung des Sicherheitsprofils nach Gabe von AMT-010 bzw. Alipogentiparvovec. Es wurden teilweise unterschiedliche Dosierungen untersucht. Insgesamt erhielten 13 Patienten Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung. In den Studienberichten zu den Studien CT-AMT-010-01 und CT-AMT-011-01 wird beschrieben, dass die Patienten den Dosisarmen durch ein randomisiertes Vorgehen zugeteilt wurden. Wie die Randomisierung durchgeführt wurde, ist den Studienberichten und den Protokollen zu den Studien nicht zu entnehmen. Es bleibt auch unklar, warum in die dritte Dosisgruppe in der Studie CT-AMT-010-01 kein Patient eingeschlossen werden konnte.

In den Datenreviews wurden keine Interventionen durchgeführt, sondern Daten der in den Interventions- und Vorbereitungsstudien eingeschlossenen Patienten zu Pankreatitis und abdominalen Schmerzen vor und nach Gabe der Studienmedikation erhoben, ausgewertet und verglichen.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Endpunkten Pankreatitis und abdominale Schmerzen, Hospitalisierungen, Lebensqualität und Sicherheit. Da es sich bei den Interventionsstudien zu Alipogentiparvovec bzw. zu dem Vorläuferpräparat AMT-010 um nicht randomisierte, nicht vergleichende Studien im Sinne eines Vergleichs mit einer Kontrollgruppe handelt, wird für die Interventionsstudien von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Für die Datenreviews wurden retrospektiv Daten zu Pankreatitis und abdominalen Schmerzen erhoben. Die Ereignisse wurden von einem Expertenkomitee den Kategorien definitive oder wahrscheinliche Pankreatitis, abdominales Schmerzereignis oder anderes Ereignis zugeordnet und die Schwere des Ereignisses wurde bestimmt. Den Unterlagen des pU sind keine Angaben zu dem Auswahlprozess für die Mitglieder des Komitees zu entnehmen.

3.2 Wirksamkeit

Pankreatitis und abdominale Schmerzen

Pankreatitis wurde in den Interventionsstudien nicht a priori als Endpunkt geplant, sondern post hoc ausgewertet. In der Studie CT-AMT-010-01 hatten innerhalb von 5 Jahren nach der Gabe von AMT-010 2 Patienten in der Gruppe 1 (1×10^{11} gc/kg) jeweils eine Pankreatitis und in der Gruppe 2 (3×10^{11} gc/kg) hatte 1 Patient nach 5 Jahren eine Pankreatitis und 1 weiterer Patient nach 2,3 Jahren 4 Pankreatitiden nach Gabe von AMT-010. Die durchschnittliche Anzahl der Ereignisse pro Jahr lag nach Gabe der Studienmedikation bei 0,2 und im vergleichbaren Zeitraum vor Gabe der Studienmedikation bei 0,37. Für Patienten der Studie CT-AMT-011-01 war die jährliche Anzahl an Pankreatitiden vor Gabe von Alipogentiparvovec höher als nach der Gabe der Studienmedikation (0,27 vs. 0,07). In der Population im Label unterschied sich die jährliche Pankreatitis-Häufigkeit nur geringfügig (0,14 vs. 0,10). In der Studie CT-AMT-011-02 hatten 3 der 5 Patienten bereits multiple Episoden von Pankreatitis in der Vorgeschichte. Ein Patient erlebte während des Follow-up nach Gabe der Studienmedikation eine Pankreatitis.

Pankreatitis und abdominale Schmerzen waren die primären Endpunkte in den Datenreviews. Aus der Auswertung der Pankreatitis-Ereignisse in CT-AMT-011-03 geht hervor, dass 8 von 17 Patienten kein Ereignis während der äquivalenten Zeit vor und nach Gabe der Studienmedikation erlebten. Der Großteil der Ereignisse trat bei lediglich 3 Patienten auf. Der Vergleich der Ereignisse innerhalb von 3 Jahren vor Gabe der Studienmedikation (dies entspricht in etwa der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit nach Gabe der Studienmedikation) mit den Ereignissen im Follow-up nach Gabe der Studienmedikation zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der bestätigten und wahrscheinlichen Pankreatitis-Ereignisse sowie der zusammengefassten Ereignisse bestätigter und

wahrscheinlicher Pankreatitis und Abdominalschmerzen (HR 0,38 (0,18;0,80); $p=0,0103$; HR 0,44 (0,28;0,70); $p=0,0005$). Im Datenreview CT-AMT-011-05, welchem ein längerer Nachbeobachtungszeitraum zugrunde liegt als CT-AMT-011-03 und in dem anders als in CT-AMT-011-03 auch Teilnehmer der Studie CT-AMT-010-01 eingeschlossen waren, zeigte sich für den zusammengefassten Endpunkt „bestätigte oder wahrscheinliche akute Pankreatitis oder Hospitalisierung für mindestens 3 Tage aufgrund von Abdominalschmerzen“ eine statistisch signifikante Verbesserung für die mit Alipogentiparovec behandelten Patienten. Für die Patientengruppe im Label ($n=9$), zeigten sich statistisch signifikante Verhältnisse von Ereignishäufigkeiten nach der Gabe von Alipogentiparovec gegenüber einem gleichlangen Zeitraum vor der Behandlung für bestätigte und wahrscheinliche Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit mindestens siebentägiger bzw. dreitägiger Hospitalisierung (Rate 0,66 vs. 0,34 bzw. 0,83 vs. 0,39) und für bestätigte Pankreatitis (0,42 vs. 0,15).

Der Endpunkt Pankreatitis wurde post hoc zur Auswertung der Wirksamkeit für die Interventionsstudien herangezogen und ist unzureichend operationalisiert. Es ist den Unterlagen des pU nicht eindeutig zu entnehmen, ob nur hospitalisierte Pankreatitis oder auch ambulant behandelte Pankreatitis erhoben wurde und ob eine Definition von Pankreatitis vorlag, nach der die Ereignisse als Pankreatitis eingestuft wurden. Aus den Datenreviews geht hervor, dass zunächst die Erfassung aller Pankreatitiden geplant war, also auch derjenigen, die nicht zu einer Hospitalisierung führten. Die Anweisungen für die study nurses, die die Patienten befragten, waren diesbezüglich offenbar missverständlich, so dass letztlich nur hospitalisierte Pankreatitis und abdominale Schmerzen erfasst wurden. Eine Unterschätzung der Ereignisse vor und nach Gabe der Studienmedikation ist daher möglich, was zusätzlich die Validität des Endpunkts in Frage stellt.

Da es sich bei den Interventionsstudien um nicht vergleichende Studien handelt, müssen die Ergebnisse zu Pankreatitis als unsicher und verzerrt eingestuft werden. Es stellt sich zudem die Frage, ob eine Nachbeobachtungszeit von maximal 5 Jahren als ausreichend für einen Vorher-Nachher-Vergleich von Pankreatitiden anzusehen ist. Die in den Datenreviews dokumentierten Ereignisse vor der Gabe der Studienmedikation deuten darauf hin, dass Pankreatitis bei vielen Patienten sehr unregelmäßig auftritt. Aus diesem Grunde empfiehlt die EMA eine Nachbeobachtungszeit für jeden behandelten Patienten von 15 Jahren (CHMP, 2012). Darüber hinaus weist die EMA darauf hin, dass die Ergebnisse zu Pankreatitis nicht durch Surrogatparameter gestützt werden, die eine Verringerung der Pankreatitiden erklären könnten, und verweist dabei auch auf den fehlenden Nachweis einer Senkung der TG-Werte (siehe weiter unten). Zudem zeigt sich, dass nur wenige Patienten ein Ereignis im äquivalenten Zeitraum vor und nach Gabe der Studienmedikation erlebten. Ein zufälliges Ergebnis bei dem Vergleich der Häufigkeiten von Pankreatitis kann auch aus diesem Grunde nicht ausgeschlossen werden.

Hospitalisierungen

Hospitalisierungen wurden in den Interventionsstudien nicht systematisch als eigener Endpunkt erhoben. Es liegen Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit Hospitalisierungen und der Dauer der Hospitalisierungen aus den Datenreviews vor. Insgesamt erlebten nur wenige Patienten nach Behandlung mit Alipogentiparovec eine Hospitalisierung aufgrund von Pankreatitis und Abdominalschmerzen. Für keinen der in CT-AMT-011-03 eingeschlossenen

Patienten war nach Gabe der Studienmedikation ein Aufenthalt auf einer Intensivstation vermerkt. Für 1 in CT-AMT-011-05 eingeschlossenen Patienten, der nicht der im Label Population angehörte, war nach Gabe der Studienmedikation ein Aufenthalt auf einer Intensivstation vermerkt.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nur bei den 5 Patienten der Studie CT-AMT-011-02 mittels SF-36 Fragebogen erhoben. Für drei Patienten lagen Ergebnisse aus dem SF-36 zur Baseline (2 Wochen vor Gabe der Studienmedikation) zu Woche 14 und Woche 52 vor, für 2 weitere Patienten sind nur Daten für die Baseline und Woche 14 verfügbar. Sowohl für die psychische wie auch die physische Komponente des SF-36 zeigte sich im Schnitt eine Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zum Baseline. Im Studienbericht zu Studie CT-AMT-011-02 wird zu diesen Ergebnissen ausgeführt, dass die Verschlechterung der Lebensqualität in Woche 14 möglicherweise auf die Belastungen durch Studienprozeduren zu diesem Zeitpunkt zurückzuführen sei, wie beispielsweise Biopsien.

TG-Level

Primärer Wirksamkeitsendpunkt aller Interventionsstudien war die Veränderung der TG-Werte. Während der klinischen Entwicklung zeigte sich, dass sich die TG-Werte bei behandelten Patienten mit LPLD nicht wie erwartet veränderten. Eine Verringerung der nüchternen TG-Werte wurde nur bei einem Teil der Patienten zu Woche 12 erreicht. Die Medianwerte wiesen zudem eine erhebliche Variabilität auf. Eine TG-senkende Wirkung konnte in den Langzeitdaten nach einem Jahr überhaupt nicht mehr nachgewiesen werden.

In Studie CT-AMT-010-01 erreichten 2 Patienten den primären Endpunkt nüchternen Median Plasma TG-Wert <10 mmol/L nach Gabe von AMT-010 oder eine 40 %-ige Reduktion des TG-Medians im Vergleich zum Ausgangswert. 25 % der Patienten (2 von 8) erreichten diesen Endpunkt nach 12 Wochen, keiner der Patienten erreichte den Endpunkt im Folgezeitraum. Drei Jahre nach der Dosierung zeigten sich für alle Patienten TG-Werte um oder über dem zum Baseline gemessenen Wert. 7 der 14 Patienten (50 %) in der Interventionsstudie CT-AMT-011-01 erreichten den primären Endpunkt einer 40 %-igen Reduktion des medianen TG-Wertes in Woche 3 bis 12 nach der Gabe von Alipogentiparvovec im Vergleich zum medianen TG-Ausgangswert. Einer der 2 Patienten (50 %) in Kohorte 1, einer von 4 Patienten (25 %) in Kohorte 2 und 5 von 8 Patienten in Kohorte 3 (63 %) erreichten diesen Endpunkt. Insgesamt war die TG-senkende Wirkung vorübergehend und die TG-Werte waren nach 1 Jahr mit den Ausgangswerten vergleichbar. 1 Patient (20 %) in CT-AMT-011-02 erreichte in Woche 12 eine Reduktion des nüchternen TG-Wertes auf <10 mmol/l. TG-Werte zu Woche 52 liegen nicht vor.

Der Hersteller argumentierte gegenüber der EMA, dass der nüchterne TG-Wert offenbar keine zuverlässige Rolle bei der Vorhersage der Wirkung von Alipogentiparvovec, bzw. AMT-010 spiele. Stattdessen wurde die Verringerung der postprandialen CM-Werte als Surrogatparameter für die Wirksamkeit von Alipogentiparvovec vorgeschlagen.

CM-Werte

Eine Auswertung der CM-Werte wurde a priori mit einer geeigneten Messmethode nur in der Studie CT-AMT-011-02 durchgeführt. 3 der 5 Patienten zeigten eine Verringerung der CM-Werte bis Woche 52, während sich bei nur 1 Patienten eine Verringerung des TG-Wertes zu Woche 12 eingestellt hatte. Ergebnisse weiterer explorativer Auswertungen zu CM-Werten wurden von der EMA als unzureichend eingestuft, da diese nicht mit ausreichenden Daten zu Pankreatitiden oder TG-Werten gestützt werden konnten und eine Veränderung der CM-Werte bisher nicht als Surrogatparameter für Pankreatitis validiert ist.

LPL-Expression und -Aktivität

In der Studie CT-AMT-011-01 wurden bei 7 von 14 Patienten Muskelbiopsien zu Woche 25-27 durchgeführt, um die LPL-Expression und die LPL-Aktivität im Muskel zu messen. 3 von 7 Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt eine LPL-Expression und LPL-Aktivität auf, während bei 4 Patienten weder LPL-Expression noch LPL-Aktivität nachgewiesen werden konnte. Zusätzlich wurde bei allen 5 Patienten der Studie CT-AMT-011-02 LPL Expression und LPL-Aktivität mittels Biopsie zwischen Woche 14 und Woche 36 gemessen. Ein Patient der Studie wurde zusätzlich in Woche 52 biopsiert. Alle Patienten wiesen zu mindestens einem Zeitpunkt LPL-Expression auf, es zeigte sich aber nur bei 3 der 5 Patienten eine LPL-Aktivität (CHMP, 2012). Der pU argumentierte gegenüber der EMA, dass die Messmethode nicht sensitiv genug sei, um kleinere Veränderung zu messen. Ein tatsächlicher Mangel an LPL-Aktivität kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

3.3 Sicherheit

Für alle 27 (100 %) Patienten, die AMT-010 oder Alipogentiparvovec erhielten, wurden UE dokumentiert. Die häufigsten UE, die unmittelbar nach Gabe der Studienmedikation auftraten, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle oder unerwünschte Reaktionen auf die Periduralanästhesie (lokale Schmerzen, Muskelschmerzen, Blutergüsse). Der Schweregrad lokaler Reaktionen wurde als leicht bis mäßig eingestuft. In der Zeit nach Gabe der Studienmedikation wurden zudem Kopfschmerzen und Übelkeit sowie seltener Schwindel, Hypästhesie, brennendes Gefühl in den Gliedmaßen, Parästhesien und Präsynkopen berichtet. Die Reaktionen waren vorübergehend und dauerten in der Regel wenige Tage an. Vier Fälle von vorübergehendem Fieber wurden über alle Studien berichtet, eines dieser Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft (1 Patient in CT-AMT-011-01, Kohorte 3). Einige Infektionen traten auf, die möglicherweise mit der immunsuppressiven Therapie in Zusammenhang stehen. Keines der Infektionsereignisse wurde als schwer eingestuft.

In der Hauptstudienphase der Studie CT-AMT-010-01 (Woche 0-12) traten keine SUE auf. Während der Extensionsphase der Studie CT-AMT-010-01 traten 25 SUE auf, darunter 6 Pankreatitiden und 1 SUE Abdominalschmerzen, sowie Herzerkrankungen (2 Angina pectoris Ereignisse, Gefäßprothese, akuter Herzinfarkt, akutes Koronarsyndrom) und 3 Pneumonien. In CT-AMT-011-01 hatten 2 Patienten der Gesamtpopulation während der Hauptstudienphase ein SUE (1 Hyperthermie, die als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend

beurteilt wurde und eine Pankreatitis, die nicht mit der Studienmedikation zusammenhing). In der zwölfwöchigen Hauptstudienphase der Studie CT-AMT-011-01 hatte von den 6 Patienten im Label 1 Teilnehmer ein SUE. Während der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtung traten bei 3 Patienten im Label insgesamt 7 SUE und 1 Todesfall auf (Todesursache Herz-Kreislauf-Stillstand, Todesfall steht nicht in Beziehung zur Studienmedikation). Es traten während der zwölfwöchigen Hauptstudienphase 4 potentielle DLT auf, 2 möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Fälle von moderatem Kopfschmerz, 1 Fall von moderatem Kribbeln und 1 Fall von schwerer Hyperthermie, die als vermutlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurde. 3 von 5 Patienten der Studie CT-AMT-011-02 hatten mindestens 1 SUE während des Haupt-Studienzeitraums von 14 Wochen (Lungenembolie, prozedurale Hypotonie, Arthralgie). 4 SUE bei 3 Patienten wurden in der Extensionsphase berichtet, Abdominalschmerzen, Erbrechen, Schwangerschaft (9 Monate nach Gabe der Studienmedikation; Spontanabort in Woche 10) und Pankreatitis. In Studie CT-AMT-011-02 gibt es 3 Patienten im Label. Davon hatten zwei Teilnehmer während der 14-wöchigen Hauptstudienphase zwei SUE. In der Erweiterungsphase (bis Woche 52) traten bei zwei Teilnehmern insgesamt 3 SUE (ein Fall von Pankreatitis) auf.

40 Monate nach der Gabe von AMT-010 verstarb ein Patient an metastasiertem Lungenkrebs, der als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurde. Knapp 27 Monate nach Gabe von Alipogentiparvovec verstarb ein Patient der Studie CT-AMT-011-01 an einem Herzstillstand, der als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurde. In der Studie CT-AMT-011-02 verstarb keiner der 5 behandelten Patienten.

Nach Einschätzung der EMA wurden AMT-010 und Alipogentiparvovec während der ersten 12 Wochen sowie während der Langzeitbeobachtung (bis zu 3 Jahren mit AMT-010 und bis zu 1,5 Jahre mit Alipogentiparvovec) gut toleriert (CHMP, 2012). Es gab keine SUE, die eindeutig mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Jedoch erlebte in CT-AMT-011-02 ein Patient unmittelbar nach Gabe der Studienmedikation eine Lungenembolie.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu beachten.

Die Therapie mit Alipogentiparvovec 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 mit vollem Einverständnis des Patienten.

Die Anwendung von Alipogentiparvovec ist ärztlich zu überwachen und eine geeignete medizinische Notfallausrüstung muss immer griffbereit zur Verfügung stehen, für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion.

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

5. Zusammenfassung der Bewertung

Alipogentiparvovec ist zugelassen für erwachsene Patienten, bei denen eine familiäre LPLD diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Der Nutzenbewertung liegen 3 Interventionsstudien (CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02) und 2 Datenreviews (CT-AMT-011-03, CT-AMT-011-05) zugrunde. Da es sich bei den Interventionsstudien zu Alipogentiparvovec bzw. zu dem Vorläuferpräparat AMT-010 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, wird für die Interventionsstudien von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Die Studienpopulation stimmte nur teilweise mit der Zulassungspopulation überein, da nicht alle Patienten multiple Pankreatitiden in der Vorgeschichte aufwiesen und da zum Teil Dosierungen verwendet wurden, die nicht der zugelassenen Dosierung entsprachen. Insgesamt wurden in den 3 Interventionsstudien 27 Patienten behandelt, davon 19 mit Alipogentiparvovec und 8 mit dem Vorläuferpräparat AMT-010. Von den 19 mit Alipogentiparvovec behandelten Patienten entsprachen 9 Patienten der "Population im Label", die alle Merkmale der Population erfüllt, für die Alipogentiparvovec zugelassen wurde.

Insgesamt zeigte sich im Vorher-Nachher-Vergleich eine etwas geringere Häufigkeit von Pankreatitiden nach Gabe der Studienmedikation. Da es sich bei den Interventionsstudien um nicht vergleichende Studien handelt, werden die Ergebnisse zu Pankreatitis als unsicher und verzerrt eingestuft. Eine Nachbeobachtungszeit von maximal 5 Jahren erscheint als nicht ausreichend für einen Vorher-Nachher-Vergleich von Pankreatitiden, da nur wenige Patienten ein Ereignis im äquivalenten Zeitraum vor und nach Gabe der Studienmedikation erlebten und Pankreatitis bei vielen Patienten sehr unregelmäßig auftritt. Ein zufälliges Ergebnis bei dem Vergleich der Häufigkeiten von Pankreatitis kann auch aus diesem Grund nicht ausgeschlossen werden.

AMT-010 und Alipogentiparvovec wurden während der ersten 12 Wochen sowie während der Langzeitbeobachtung (bis zu 3 Jahre mit AMT-010 und bis zu 1,5 Jahre mit Alipogentiparvovec) gut toleriert. Es gab keine SUE, die eindeutig mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Jedoch erlebte ein Patient unmittelbar nach Gabe der Studienmedikation eine Lungenembolie.

Referenzen

Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis -2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102–111.

Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *British Journal of Surgery*. 2008; 95 (1): 6–21.

Brunzell JD. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.

Brunzell JD, Deeb SS. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency, Apo C-II Deficiency, and Hepatic Lipase Deficiency. *The Online Metabolic and Molecular Science of Inherited Disease*. 2001 Chapter 117.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report. Alipogene tiparovec. 19 Juli 2012. London EMA, 2012.