

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Alipogentiparvovec (Glybera[®])

Chiesi GmbH

Modul 4 A

*Lipoproteinlipasedefizienz mit schweren oder multiplen
Pankreatitis-Schüben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.10.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	25
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	33
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	38
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	40
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	41
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	44
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	45
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	45
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	48
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	49
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	49
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	49

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	49
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	50
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	50
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	50
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	53
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	53
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	53
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	54
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	55
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	55
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	56
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	56
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	56
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	60
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	62
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	66
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	66
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	83
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	84
4.3.2.3.3.1	Inzidenz Pankreatitis – weitere Untersuchungen.....	84
4.3.2.3.3.2	Hospitalisierung – weitere Untersuchungen.....	99
4.3.2.3.3.3	Gesamte unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	108
4.3.2.3.3.4	Toxizität – weitere Untersuchungen.....	123
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	126
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	128
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	130
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	130
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	131
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	134
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	135
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	135
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	135
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	136
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	136
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	137
4.7	Referenzliste.....	139
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		149
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		153

**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 156**

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in
Studienregistern)..... 157**

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 162

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 221

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	47
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	50
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	51
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	51
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	52
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	52
Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	54
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	55
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	55
Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58

Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-24: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt Inzidenz Pankreatitis - weitere Untersuchungen.....	85
Tabelle 4-31: Inzidenz der Pankreatitis in Studie CT-AMT-011-01 vor und nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec	87
Tabelle 4-32: Inzidenz der Pankreatitis in Studie CT-AMT-011-02 vor und nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec	87
Tabelle 4-33 Inzidenz der Pankreatitis in Studie CT-AMT-010-01 vor und nach der Behandlung mit dem Vorläuferprodukt AMT-010	88
Tabelle 4-34: Rate der Pankreatitis-Ereignisse vor und nach Behandlung in Studie CT-AMT-011-01 (alle Dosierungen)	90
Tabelle 4-35: Zahl und Rate der Pankreatitis-Ereignisse vor und nach Behandlung in Studie CT-AMT-010-01.....	91
Tabelle 4-36: Vergleich des Risikos von Ereignissen vor und nach der Behandlung unter Verwendung einer historischen Kontrolle über einen 3-Jahreszeitraum in Studie CT-AMT-011-03	92
Tabelle 4-37: Anzahl der Ereignisse vor und nach der Behandlung auf Basis der Expertenbewertung der Studie CT-AMT-011-03	93
Tabelle 4-38: Analyse der Ereignisraten in Studie CT-AMT-011-03 für Patienten im Label.....	94
Tabelle 4-39: Anzahl der Ereignisse vor und nach der Behandlung auf Basis der Expertenbewertung der Studie CT-AMT-011-05	95
Tabelle 4-40: Anzahl der Ereignisse vor und nach der Behandlung auf Basis der Expertenbewertung der Studie CT-AMT-011-05 für Patienten im Label	96
Tabelle 4-41: Analyse der Ereignisraten (gesamt) in Studie CT-AMT-011-05.....	98

Tabelle 4-42: Zahl und Rate der Pankreatitis-Ereignisse vor und nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec in Studie CT-AMT-011-05 für Studienteilnehmer, die die zugelassene Dosierung erhalten haben und die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebiets erfüllen	99
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Hospitalisierung - weitere Untersuchungen	100
Tabelle 4-44: Anzahl und Dauer der Hospitalisierung in Studie CT-AMT-011-03 für mit Alipogentiparvovec behandelte Studienteilnehmer	101
Tabelle 4-45: Anzahl und Dauer der Aufenthalte in der Intensivstation in Studie CT-AMT-011-03 für mit AMT-011 behandelte Studienteilnehmer	101
Tabelle 4-46: Anzahl und Dauer der Hospitalisierung in Studie CT-AMT-011-03 für Patienten im Label.....	102
Tabelle 4-47: Anzahl und Dauer der Aufenthalte in der Intensivstation in Studie CT-AMT-011-03 für Patienten im Label	103
Tabelle 4-48: Anzahl und Dauer der Hospitalisierung aufgrund von LPLD in Studie CT-AMT-011-05	104
Tabelle 4-49: Anzahl und Dauer der Aufenthalte auf der Intensivstation aufgrund von LPLD in Studie CT-AMT-011-05.....	105
Tabelle 4-50: Anzahl und Dauer der Hospitalisierungen aufgrund von LPLD in Studie CT-AMT-011-05 bei Patienten im Label.....	106
Tabelle 4-51: Anzahl und Dauer der Aufenthalte auf der Intensivstation aufgrund von LPLD in Studie CT-AMT-011-05 bei Patienten im Label	106
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Gesamte unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-53: UE nach MedDRA-Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-01 (Hauptstudie bis 12 Wochen nach der Behandlung).....	111
Tabelle 4-54: UE nach MedDRA Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-01 (Hauptstudie und Langzeitnachbeobachtung bis 5 Jahre nach Behandlung).....	112
Tabelle 4-55: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Studie CT-AMT-011-01	113
Tabelle 4-56: UE nach MedDRA-Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-02 (nach der Behandlung bis 26 Wochen nach der Behandlung)	114
Tabelle 4-57: UE nach MedDRA Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-02 (Langzeitnachbeobachtung nach 26 Wochen bis zu 52 Wochen nach Behandlung).....	115
Tabelle 4-58: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Studie CT-AMT-011-02.....	115
Tabelle 4-59: UE nach MedDRA-Systemorganklassen in Studie CT-AMT-010-01 (Hauptstudie bis 12 Wochen nach der Behandlung).....	116
Tabelle 4-60: UE nach MedDRA Systemorganklassen in Studie CT-AMT-010-01 (Hauptstudie und Langzeitnachbeobachtung bis 5 Jahre nach Behandlung).....	117
Tabelle 4-61: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Studie CT-AMT-010-01	118
Tabelle 4-62: Anzahl der Patienten mit UE nach MedDRA-Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-01 für Patienten im Label (Hauptstudien- und Langzeitnachbeobachtungsphase).....	119

Tabelle 4-63: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Studie CT-AMT-011-01 für Patienten im Label.....	120
Tabelle 4-64: Anzahl der Patienten mit UE nach MedDRA-Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-02 für Patienten im Label (Hauptstudien- und Erweiterungsphase)	120
Tabelle 4-65: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Studie CT-AMT-011-02 für Patienten im Label.....	121
Tabelle 4-66: In anderen Studien nicht erfasste SUE (ohne Pankreatitis und Abdominalschmerzen) nach MedDRA Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-05	122
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Toxizität - weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-68: Dosislimitierende Toxizität in den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec oder seinem Vorläuferprodukt AMT-010	125
Tabelle 4-69: Potentielle DLT-Ereignisse in den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec oder seinem Vorläuferprodukt AMT-010	125
Tabelle 4-70: Darstellung der Gruppengrößen für geforderte Subgruppenanalysen	127
Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	135
Tabelle 4-72: Suche nach weiteren Untersuchungen in Embase	150
Tabelle 4-73: Suche nach weiteren Untersuchungen in Medline.....	151
Tabelle 4-74: Suche nach weiteren Untersuchungen in Cochrane Central Register of Controlled Trials	151
Tabelle 4-75: Suche nach weiteren Untersuchungen in Cochrane Database of Systematic Reviews	152
Tabelle 4-76: Suche nach weiteren Untersuchungen in Clinicaltrials.gov	154
Tabelle 4-77: Suche nach weiteren Untersuchungen in ICTRP.....	154
Tabelle 4-78: Suche nach weiteren Untersuchungen in EU-CTR.....	154
Tabelle 4-79: Suche nach weiteren Untersuchungen in PharmNet.Bund	155
Tabelle 4-80: Liste der im Volltext-Screening ausgeschlossenen Referenzen mit Ausschlussgrund.....	156
Tabelle 4-81: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Referenzen der Studienregister.....	158
Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	163
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PREPARATION-01-1.2 und CT-AMT-010-01	165
Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PREP-02 und CT-AMT-011-01.....	180
Tabelle 4-85: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CT-AMT-011-02 und EXT-CT-AMT-011-02.....	197
Tabelle 4-86: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CT-AMT-011-03	208
Tabelle 4-87: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CT-AMT-011-05	214

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	14
Tabelle 4-B: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	48
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 4: Flussdiagramm der eingeschlossenen Patienten und daraus abgeleitet, der Patienten im Label.....	76
Abbildung 5: Flow-Chart zur PREPARATION-01-1.2 und CT-AMT-010-01 Studie.....	179
Abbildung 6: Flow-Chart zur PREP-02 und CT-AMT-011-01 Studie	196
Abbildung 7: Flow-Chart zur Studie CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-02EXT	207
Abbildung 8: Flow-Chart zur Studie CT-AMT-011-03	213
Abbildung 9: Flow-Chart zur Studie CT-AMT-011-05	220

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
ApoB	Apolipoprotein B
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSA	Cyclosporin A
CT	Clinical Trial
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosislimitierende Toxizität
EG	Europäische Gemeinschaft
ELISA	diagnostischer Test zum Nachweis von Antikörpern (engl. enzyme-linked immunosorbent assay)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
gc	Genomkopie (<i>genome copy</i>)
Glyb	Glybera
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
ICU	Intensivstation
ISR	Immunsuppressionstherapie
ITT	Intention to treat
k.A.	keine Angabe
kg	Körpergewicht in Kilogramm
LPL	Lipoproteinlipase
LPLD	Lipoproteinlipasedefizienz
LTFU	Langzeitnachbeobachtung
m	Körpergröße in Metern
MCT	mittelkettige Triglyceride
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMF	Mycophenolat Mofetil
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCI-CTCAE	National Cancer Institute common terminology criteria for adverse

Abkürzung	Bedeutung
	events
Q	Quartal
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form-36 Fragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
SSAT	Society for Surgery of the Alimentary Tract
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Obergrenze des Normalwertes
uQ	UniQure
VLDL	Very-Low-Density-Lipoproteine
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Alipogentiparvovec (einmalige Injektion) bei erwachsenen Patienten, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind, im Hinblick auf Morbidität und Sicherheit auf Basis der verfügbaren Evidenz zu benennen.

Nach Kapitel 5 §12 Nr. 1 VerfO gilt der medizinische Zusatznutzen nach §35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß §5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

Datenquellen

Zur Darstellung des Nutzens und zum Nachweis des Zusatznutzens von Alipogentiparvovec dienen die retrospektive Datenreview-Studie CT-AMT-011-03, auf der die Zulassung beruhte, und als Ergänzung die retrospektive Datenreview-Studie CT-AMT-011-05, die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht zur Verfügung stand und die eine längere Nachbeobachtung der Studienteilnehmer ermöglicht. Als Basis der genannten Studien dienen die Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02) und dem Vorläufer-Präparat AMT-010 (CT-AMT-010-01), die ergänzend dargestellt werden. In den genannten Studien erhielten insgesamt n=19 Studienteilnehmer eine Behandlung mit Alipogentiparvovec und n=8 mit dessen Vorläuferpräparat AMT-010.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Beleg des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens der Behandlung mit Alipogentiparvovec ist in Tabelle 4-A gegeben.

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien		Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde.
E2	Intervention	Einmalige Anwendung von Alipogentiparvovec (Glybera®) in einer Sitzung mittels mehrerer intramuskulärer Injektionen in einer Dosierung von maximal 1×10^{12} gc/kg Körpergewicht (Wirkstoff auch bekannt als AMT-011) oder Beobachtungsstudie zu einer Interventionsstudie.
E3	Endpunkte	Mindestens eine patientenrelevante Zielgröße aus Abschnitt 4.2.1.
E4	Studientyp	keine Einschränkung
E5	Studiendauer	keine Einschränkung
E6	Publikationssprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		Details
A1	Fallserien, tierexperimentelle, in vitro oder genetische Studien.	
A2	Mehrfachpublikationen oder Review-Artikel ohne relevante Zusatzinformationen.	
A3	Studie, von der keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar ist (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)	

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 für Orphan Drugs nicht notwendig.

- Da generell von einem hohen Verzerrungspotential bei nicht-kontrollierten oder nicht-vergleichenden Studien ausgegangen wird, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzial verzichtet (vgl. Higgins und Green 2008: 5.1.0, Chapter 13; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013: Seiten 119-122)

Aus diesen Gründen fand keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise statt.

Die Darstellung des Designs und der Methodik wurde für die Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec – CT-AMT-011-01 (einschließlich PREP-02) und CT-AMT-011-02 – und mit dem Vorläuferprodukt AMT-10 – CT-AMT-010-01 (einschließlich PREP-01) –sowie

die retrospektiven Datenreviews der Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 vorgenommen. Da es sich hierbei ausschließlich um nicht-kontrollierte Interventionsstudien bzw. retrospektive Datenreviews handelt, wurden das Design und die Methodik im Abschnitt 4.3.2.2 dargestellt und ergänzende Angaben nach dem TREND-Statement in Anhang 4-E vorgenommen. Zusätzlich erfolgte eine detaillierte Betrachtung der patientenrelevanten Endpunkte in Abschnitt 4.3.2.3.3.

Die betrachteten Studien sind aufgrund ihres Designs nicht für eine Meta-Analyse geeignet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Grundlage der Bewertung des therapeutischen Nutzens und Zusatznutzens von Alipogentiparvovec (AMT-011) waren die beiden retrospektiven Datenreviews der Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05, in denen eine verblindete Bewertung der Endpunkte durch ein Expertenpanel erfolgte. Studie CT-AMT-011-03 beruhte auf Teilnehmern der Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02, die Studie CT-AMT-011-05 zusätzlich auf Teilnehmern der Studie CT-AMT-010-01, in der das Vorläuferprodukt AMT-010 gegeben wurde. Bei den Interventionsstudien CT-AMT-011-01 und CT-AMT-010-01 handelte es sich jeweils um monozentrische, offene Dosisescalationsstudien einer einmaligen Anwendung von Alipogentiparvovec bzw. AMT-010 der Entwicklungsstufe Phase 1/2. In beiden Studien folgte einer Hauptstudienphase von zwölf Wochen eine Langzeitnachbeobachtung von fünf Jahren. Bei der Studie CT-AMT-011-02 handelte es sich um eine multizentrische, offene Phase 2/3-Studie einer einmaligen Anwendung von Alipogentiparvovec von zwölf Wochen Dauer, die in der Erweiterungsstudie CT-AMT-011-02EXT auf 52 Wochen erweitert wurde. Die Bewertung des therapeutischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgte in den patientenrelevanten Nutzendimensionen Morbidität und Sicherheit und den jeweiligen weitergehenden Operationalisierungen.

Der Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als Arzneimittel für ein seltenes Leiden gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V als **belegt** (European Medicines Agency (EMA) 2012a, 2012b, 2013; Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2004, 2006a, 2006b).

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt jeweils sowohl für alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Alipogentiparvovec oder seinem Vorläuferprodukt AMT-010 erhalten haben, als auch für diejenigen, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung und entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets erhalten haben. Diese Gruppe besteht sowohl aus den Studienteilnehmern, auf denen die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) beruht, als auch einem weiteren Studienteilnehmer, für den erst im Rahmen der Studie CT-AMT-011-05 bestätigt werden konnte, dass er die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllt (bezeichnet als „Patienten im Label“). Ein Teil der Studienteilnehmer hat während der Langzeitnachbeobachtungsphase der Interventionsstudien bzw. im Beobachtungszeitraum der Studie CT-AMT-011-05 an anderen klinischen Studien

teilgenommen, die im weiteren Indikationsbereich (Hyperchylomikronämie) liegen. Um zu überprüfen, ob es Hinweise auf eine Verzerrung der Ergebnisse für die Patienten im Label gibt, wurden die Analysen zusätzlich für die Studienteilnehmer durchgeführt, die sowohl die Kriterien der Zulassung erfüllen als auch nicht an einer weiteren Interventionsstudie während des Nachbeobachtungszeitraums teilgenommen haben. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Modul 5 abgelegt (uniQure biopharma B.V. 2014e). Für diese Gruppe ergaben sich vergleichbare Ergebnisse wie für alle Patienten im Label; allerdings waren die Ergebnisse aufgrund der sehr kleinen Gruppe (n=6) nicht statistisch signifikant.

Morbidität

Für den Endpunkt „Pankreatitis“ zeigen alle Studien ein Absinken der Inzidenz nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec gegenüber der Zeit vor der Behandlung. So wurde in der Zulassungsstudie CT-AMT-011-03 gezeigt, dass die Zahl bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis-Ereignisse gegenüber einem Zeitraum 3 Jahre vor der Behandlung statistisch signifikant um ca. 62 % fiel (Hazard Ratio=0,38 95 %-Konfidenzintervall (KI) (0,18; 0,80); p=0,0103). Auch die Zahl der Fälle von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis und Abdominalschmerzen fiel signifikant: Hazard Ratio=0,44 95 %-KI (0,28; 0,70); p=0,0005. Auch in der Studie CT-AMT-011-05, einer Erweiterung der Studie CT-AMT-011-03, wurde eine signifikante Reduzierung von Ereignissen von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis sowie von Abdominalschmerzen in Verbindung mit mindestens dreitägiger Hospitalisierung nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec gegenüber einem gleichlangen Zeitraum vor der Behandlung festgestellt: Ratenverhältnis=0,57 95 %-KI (0,33, 0,97). Grundsätzlich gilt dieser Befund auch für Studienteilnehmer, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung erhalten haben und die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen: Es konnte eine signifikante Verringerung von Ereignissen beobachtet werden, wenn ein gleichlanger Zeitraum vor und nach der Intervention betrachtet wird: Die Rate von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit mindestens siebentägiger bzw. dreitägiger Hospitalisierung sank von 0,66 bzw. 0,73 auf in beiden Fällen 0,34, was einem Ratenverhältnis (95 %-KI) von 0,52 (0,27; 0,99) bzw. 0,47 (0,25; 0,88) entspricht. Für bestätigte Pankreatitis oder bestätigte und wahrscheinliche Pankreatitis konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis festgestellt werden.

Nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec sind die Anzahl und die Dauer der Hospitalisierungen sowie intensivmedizinischer Behandlungen aufgrund von LPLD sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Patienten im Label reduziert. Für diesen Endpunkt waren im statistischen Analyseplan keine statistischen Tests vorgesehen und wurden deshalb nicht durchgeführt.

Sicherheit

Bei allen Studienteilnehmern, die Alipogentiparvovec oder sein Vorläuferprodukt AMT-010 erhalten haben, trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Dieser Befund gilt auch für Studienteilnehmer, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung erhalten haben und die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen (Patienten im Label).

In den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (alle Dosierungen) traten während der Hauptstudienphase (12 bzw. 14 Wochen) bei insgesamt fünf Studienteilnehmern n=5 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf, alle bei Personen, die auch eine Immunsuppressionstherapie (ISR) erhielten. In zwei Fällen wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt, in jeweils einem Fall erfolgte die Einstufung des Zusammenhangs als „unwahrscheinlich“, „möglich“ und „wahrscheinlich“. Während der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit in Studie CT-AMT-011-01 traten bei fünf von 14 Studienteilnehmern elf SUE auf, wovon vier Pankreatitis bzw. Hospitalisierung betrafen. In dieser Studie kam es zu einem Todesfall. Die Todesursache war Herz-Kreislauf-Stillstand ca. 26 Monate nach der Gabe von Alipogentiparvovec. Es wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt. In Studie CT-AMT-011-02 traten in der Erweiterungsphase bis Woche 52 bei drei der fünf Teilnehmer vier SUE auf, wovon ein Fall Pankreatitis war. In der Studie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010 (CT-AMT-010-01) traten in der zwölfwöchigen Hauptstudienphase keine SUE auf, in der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtungsphase traten bei sieben der acht Teilnehmer insgesamt 25 SUE auf, wobei davon sechs Fälle von Pankreatitis und ein Fall von Hospitalisierung waren. In dieser Studie kam es zu einem Todesfall. Die Todesursache war metastasierter Lungenkrebs bei einem starken Raucher ca. 40 Monate nach der Gabe von AMT-010. Es wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt.

Bei Studienteilnehmern, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung erhalten haben und die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen, trat in Studie CT-AMT-011-01 bei einem und in Studie CT-AMT-011-02 bei zwei Teilnehmern während der Hauptstudienphase (12 bzw. 14 Wochen) jeweils ein SUE auf, wobei für diese ein „unwahrscheinlicher“, „möglicher“ und „wahrscheinlicher“ Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde. Während der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtung traten bei drei Teilnehmern, die die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen, insgesamt sieben SUE auf. Während der Nachbeobachtungsphase verstarb ein Patient im Label an Herz-Kreislauf-Stillstand. Dieser Todesfall stand nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation. In Studie CT-AMT-011-02 traten in der Erweiterungsphase bis Woche 52 bei zwei Patienten im Label drei SUE auf, wovon ein Fall Pankreatitis war.

In keiner der Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec oder dem Vorläuferprodukt traten Fälle dosislimitierender Toxizität (DLT) auf. Betrachtet man Fälle potentieller DLT, so traten in den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec zusammen sechs Fälle potentieller DLT auf, wovon drei Fälle „schwer“ waren. In den Studien mit dem Vorläuferprodukt AMT-010

traten fünf Fälle potentieller DLT auf, davon betrafen vier Kopfschmerzen. Alle fünf Ereignisse hatten einen „moderaten“ Schweregrad. Bei den neun Studienteilnehmern, die die zugelassene Dosierung erhielten und die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllten (Patienten im Label), trat bei vier Personen je ein Fall potentieller DLT auf, wovon drei Fälle „schwer“ waren.

Für alle diese Sicherheitsendpunkte ist kein Vergleich möglich, da keine Werte für den Zeitpunkt vor der Behandlung erfasst wurden und es keine Vergleichstherapie gibt.

Subgruppen

Da das Design der Studien keine validen Aussagen zu Subgruppen erlaubt, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als Arzneimittel für ein seltenes Leiden gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V als **belegt** (European Medicines Agency (EMA) 2012a, 2012b, 2013; Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2004, 2006a, 2006b). 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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Alipogentiparvovec (einmalige Injektion) bei erwachsenen Patienten, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind, im Hinblick auf Morbidität, Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der verfügbaren Evidenz zu benennen.

Nach Kapitel 5 §12 Nr. 1 VerfO gilt der medizinische Zusatznutzen nach §35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß §5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

Patientenpopulation

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden volljährige Patienten mit gesicherter LPLD-Diagnose betrachtet.

Intervention

Intramuskuläre Injektionen einmalig pro Patient von bis zu maximal 1×10^{12} LPL^{S447X} gc/kg Körpergewicht (Chiesi GmbH 2014).

Vergleichstherapie

Bei Alipogentiparvovec (Glybera®) handelt es sich um ein Arzneimittel für ein seltenes Leiden. Für diese gilt, dass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht vorgelegt werden müssen (vgl. §35a Absatz 1 S. 10 SGB V). Im Rahmen der Zulassungsstudien zu Alipogentiparvovec wurden keine prospektiven randomisierten Vergleichsstudien mit einem aktiven Komparator durchgeführt. Daher kann auf Grundlage der Zulassungsstudien keine ZVT benannt werden.

Endpunkte

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand folgender Endpunkte hinsichtlich Morbidität und Nebenwirkungen bewertet:

Morbidität

- Inzidenz Pankreatitis
- Hospitalisierung

Nebenwirkungen

- Gesamte Unerwünschte Ereignisse (UE) (UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Studienabbruch aufgrund UE)
- Toxizität

Studientypen

Die Zulassung von Alipogentiparvovec im vorliegenden Anwendungsgebiet wird auf Grundlage der Studien PREPARATION-01-1.2 (PREP-01), CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-03 begründet. Bei den Studien PREP-01 und PREP-02 handelt es sich um Vorstudien zu den Studien CT-AMT-010-01 und CT-AMT-011-01. In diesen Vorstudien wurden geeignete Patienten für die klinischen Studien mit Alipogentiparvovec bzw. dem Vorläuferprodukt AMT-010 ermittelt und Ergebnisse der Untersuchungen aus den Vorstudien bildeten gleichzeitig die Vergleichs- bzw. Kontrollwerte zu den in den Studien CT-AMT-010-01 und CT-AMT-011-01 erhobenen Parametern zeitlich nach der Intervention mit Alipogentiparvovec (intra-Patient-Design).

Dieses Studiendesign wurde in einem Scientific Advice durch die EMA bestätigt (European Medicines Agency (EMA) 2004). Die Studien CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 untersuchten die Intervention mit Alipogentiparvovec und deren Wirksamkeit und Sicherheit sowie teilweise Lebensqualität, wobei in der Studie CT-AMT-010-01 eine andere Formulierung von Alipogentiparvovec (Vorläuferprodukt AMT-010) verwendet wurde. AMT-010 unterscheidet sich von Alipogentiparvovec lediglich dadurch, dass es mit Hilfe eines anderen Zellsystems hergestellt wird. Diese Studien sind als nicht kontrollierte

Studien angelegt. Die Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 sind retrospektive Datenreviews, um die in den Studien erhobenen Informationen zum Schweregrad und zur Inzidenz der Pankreatitis durch ein Expertenpanel abzusichern. Studie CT-AMT-011-03 berücksichtigt Teilnehmer der Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02. Die Studie CT-AMT-011-05 stellt eine Erweiterung dieser Studie in zweifacher Hinsicht dar: (a) es wurde ein längerer Zeitraum berücksichtigt und (b) es wurden zusätzlich Teilnehmer der Studie CT-AMT-010-01 eingeschlossen. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass in der Studie CT-AMT-010-01 das Vorläuferprodukt AMT-010 verwendet wurde.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgte auf Basis von Studiendaten, die für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für entsprechende Studien basieren auf dem Zulassungsstatus von Alipogentiparvovec. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien wurden wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation

Die relevante Patientenpopulation entspricht der Gruppe von Patienten, die für die Behandlung mit Alipogentiparvovec in Frage kommen.

„Alipogentiparvovec wird angewendet bei Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Die Diagnose LPLD muss durch einen Gentest abgesichert sein. Die Anwendung ist beschränkt auf Patienten mit nachweisbaren Mengen an LPL-Protein“ (Chiesi GmbH 2014).

Intervention

Die zu untersuchende Intervention stellt die einmalige Anwendung von Alipogentiparvovec in einer Sitzung mittels mehrerer intramuskulärer Injektionen dar. Hierbei werden bis zu maximal 1×10^{12} LPL^{S447X} gc/kg Körpergewicht appliziert (Chiesi GmbH 2014). Es werden auch Beobachtungsstudien zu diesen Interventionsstudien eingeschlossen.

Vergleichstherapie

Die Zulassungsstudien waren nicht kontrolliert. Daher kann auf Basis der Zulassungsstudien keine Vergleichstherapie benannt werden.

Endpunkte

Die relevanten Endpunkte zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sind in Abschnitt 4.2.1 benannt. Studien werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens aufgenommen, sofern sie mindestens einen dieser Endpunkte untersuchen.

Studientyp

Die Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf Basis der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien vorzunehmen. Im Rahmen der Zulassung für Alipogentiparvovec wurden ausschließlich nicht kontrollierte Studien durchgeführt. Zusätzlich wurden retrospektive Datenreviews durch Expertenpanels vorgenommen. Aus diesem Grund wurden bei der Recherche nach Studien für die Nutzenbewertung keine Einschränkungen vorgenommen.

Studiendauer

Bei der Recherche nach Studien für die Nutzenbewertung wird keine Einschränkung der Studiendauer vorgenommen.

In Tabelle 4-B werden die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl relevanter Studien dargestellt.

Tabelle 4-B: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien		Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde.
E2	Intervention	Einmalige Anwendung von Alipogentiparvovec (Glybera®) in einer Sitzung mittels mehrerer intramuskulärer Injektionen in einer Dosierung von maximal 1×10^{12} gc/kg Körpergewicht (Wirkstoff auch bekannt als AMT-011) oder Beobachtungs-Studie zu einer Interventionsstudie.
E3	Endpunkte	Mindestens eine patientenrelevante Zielgröße aus Abschnitt 4.2.1.
E4	Studientyp	keine Einschränkung
E5	Studiendauer	keine Einschränkung
E6	Publikationssprache	Deutsch, Englisch
Ausschlusskriterien		Details
A1	Fallserien, tierexperimentelle, in vitro oder genetische Studien.	
A2	Mehrfachpublikationen oder Review-Artikel ohne relevante Zusatzinformationen.	
A3	Studie, von der keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar ist (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)	

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“.

Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation relevanter Studien zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alipogentiparvovec wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Alipogentiparvovec wurde im Oktober 2012 in der Europäischen Union zugelassen (European Medicines Agency (EMA) 2012a). Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 17.10.2014 in den Literaturdatenbanken Medline, Embase sowie den Cochrane Datenbanken (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews) nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen über Studien zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alipogentiparvovec.

Die Suchstrategie bestand aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Intervention. Eine zusätzliche Eingrenzung mit Suchwortblöcken zur Indikation wurde aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht vorgenommen. Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Es wurden Studien in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt. Angaben zum Rechercheablauf sowie eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. aller Suchbegriffe finden sich in Anhang 4-A.

Nach Kapitel 5 §12 Nr. 1 VerfO gilt der medizinische Zusatznutzen nach §35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß §5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden. Im Rahmen der Zulassungsstudien für Alipogentiparvovec wurden keine prospektiv vergleichenden Studien durchgeführt. Daher kann auf Grundlage der Zulassungsstudien keine ZVT benannt werden. Es erfolgte daher keine Suche nach Studien mit ZVT in den einzelnen Literaturdatenbanken.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll

abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern nach Studien von Alipogentiparvovec erfolgte am 20.10.2014 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>).

Als Schlagworte wurden „Alipogene tiparvovec“ bzw. „AMT-010“ und „AMT-011“, „Glybera“ oder „AAV1“ sowie „S447X“ entsprechend den Eingabemöglichkeiten der Plattformen verwendet. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Es erfolgte eine Anpassung der Suchstrategien an die durchsuchten Plattformen. Diese sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Nach Kapitel 5 §12 Nr. 1 VerfO gilt der medizinische Zusatznutzen nach §35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß §5 Absatz 1 bis 6 VerfO müssen nicht vorgelegt werden. Im Rahmen der Zulassungsstudien für Alipogentiparvovec wurden keine prospektiv vergleichenden Studien durchgeführt. Daher kann auf Grundlage der Zulassungsstudien keine ZVT benannt werden. Es erfolgte daher keine Suche nach Studien zur ZVT in den einzelnen Studienregistern.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Studien aus dem Ergebnis der Recherchen wurde von zwei Personen unabhängig voneinander vorgenommen. Die Selektion erfolgte auf Grundlage der im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4.2.2). Ein Konsens bei voneinander abweichenden Meinungen im Selektionsprozess wurde durch Diskussion herbeigeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden nicht notwendig.

Da generell von einem hohen Verzerrungspotential bei nicht-kontrollierten oder nicht-vergleichenden Studien ausgegangen wird, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzial verzichtet (vgl. Higgins und Green 2008: 5.1.0, Chapter 13; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013: Seiten 119-122).

Aus diesen Gründen fand keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise statt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Die Darstellung des Designs und der Methodik wurde für die Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec – CT-AMT-011-01 (einschließlich PREP-02) und CT-AMT-011-02 – und seinem Vorläuferprodukt AMT-010 – CT-AMT-010-01 (einschließlich PREP-01) – sowie die retrospektiven Datenreview-Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 vorgenommen. Da es sich hierbei ausschließlich um nicht kontrollierte Interventionsstudien bzw. retrospektive Datenreviews handelt, wurden das Design und die Methodik im Abschnitt 4.3.2.2 dargestellt und ergänzende Angaben nach dem TREND-Statement in Anhang 4-E vorgenommen. Zusätzlich erfolgte eine detaillierte Betrachtung der patientenrelevanten Endpunkte in Abschnitt 4.3.2.3.3.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Studienpopulation wurde anhand folgender Charakteristika in Abschnitt 4.3.2.3.2 beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Gewicht in Kilogramm (kg)
- Body-Mass-Index (BMI)

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Alipogentiparvovec hinsichtlich der patientenrelevanten Zielgrößen Morbidität und Nebenwirkungen in der relevanten Patientenpopulation darzustellen, wurden folgende Endpunkte untersucht:

Morbidität – Verbesserung des Gesundheitszustands

- Inzidenz Pankreatitis
- Hospitalisierung

Verringerung der Nebenwirkungen

- Gesamte Unerwünschte Ereignisse (UE) (UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Studienabbruch aufgrund UE)
- Toxizität

Validität der Endpunkte

Validität des Endpunkts – Inzidenz Pankreatitis

Eine häufige und schwerwiegende Folge von LPLD sind multiple und/oder schwere Pankreatitis-Schübe (Brunzell und Deeb 2001). Im Falle einer schweren Pankreatitis können Patienten eine chronische Pankreatitis entwickeln, die in eine endokrine oder exokrine Pankreasinsuffizienz münden kann (Brunzell und Deeb 2001). Pankreatitis-Schübe setzen die Patienten zusätzlich einer lebensbedrohlichen Situation aus (Brunzell und Deeb 2001). Die Verringerung oder Verhinderung von Pankreatitis-Episoden stellt ein Behandlungsziel von Patienten mit LPLD dar. Die Vermeidung des Auftretens einer Pankreatitis stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

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

Validität des Endpunkts – Hospitalisierung

Patienten mit LPLD werden häufig zur Behandlung in ein Krankenhaus eingewiesen. Dies betrifft sowohl Patienten mit einer akuten Pankreatitis als auch mit abdominalen Schmerzen. Darüber hinaus stellen alle Hospitalisierungen unabhängig von ihrer Indikation ein patientenrelevantes Ereignis dar. Sowohl eine Reduktion der Anzahl der Hospitalisierungen als auch der Anzahl der Tage im Krankenhaus stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt in der Behandlung von Patienten mit LPLD dar.

Eine Reduktion der Tage im Krankenhaus wird über einen direkten Vergleich der prä-Behandlungserhebung mit der post-Behandlungserhebung einer Person abgebildet.

Validität des Endpunkts – Gesamte unerwünschte Ereignisse

Es werden die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Studienabbrüche aufgrund von UE evaluiert. UEs, SUEs und Studienabbrüche sind grundsätzliche Endpunkte in der Beurteilung der Sicherheit von Arzneimitteln. Aufgrund des direkten Zusammenhangs mit der Verringerung von Nebenwirkungen stellen diese daher patientenrelevante Endpunkte dar.

Da die Studien zu Alipogentiparvovec einarmig waren und somit auch hinsichtlich UEs keinen direkten Vergleich zu einer Kontrollgruppe zuließen, ist eine Bewertung des Medikaments hinsichtlich einer Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber einer Vergleichstherapie nicht möglich.

Validität des Endpunkts – Toxizität

Es wird der Endpunkt Toxizität evaluiert, da dieser einen grundlegenden Sicherheitsaspekt in der Bewertung von Arzneimitteln betrachtet. Aufgrund des direkten Zusammenhangs mit der Verringerung von Nebenwirkungen stellt dieser einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Da die Studien zu Alipogentiparvovec einarmig waren und somit auch hinsichtlich Toxizität keinen direkten Vergleich zu einer Kontrollgruppe zuließen, ist eine Bewertung des Medikaments hinsichtlich dieses Endpunkts gegenüber einer Vergleichstherapie nicht möglich. Für die Bewertung des therapeutischen Nutzens eines Arzneimittels sind neben dem medizinischen Nutzen auch Schadensaspekte zu berücksichtigen.

Die betrachteten Endpunkte wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik (Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum) beschrieben. Frequenzen und Prozente wurden zur Beschreibung von kategorisierenden Variablen verwendet.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt jeweils sowohl für alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Alipogentiparvovec oder seinem Vorläuferprodukt AMT-010 erhalten haben, als auch für diejenigen, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung und entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets erhalten haben. Diese Gruppe besteht sowohl aus den Studienteilnehmern, auf denen die Zulassung durch die EMA beruht, als auch einem weiteren Studienteilnehmer, für den erst im Rahmen der Studie CT-AMT-011-05 bestätigt werden konnte, dass er die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllt (Patienten im Label). Ein Teil der Studienteilnehmer hat während der Langzeitnachbeobachtungsphase der Interventionsstudien bzw. im Beobachtungszeitraum der Studie CT-AMT-011-05 an anderen klinischen Studien teilgenommen, die im weiteren Indikationsbereich (Hyperchylomikronämie) liegen. Um zu überprüfen, ob es Hinweise auf eine Verzerrung der Ergebnisse für die Patienten im Label gibt, wurden die Analysen für die Studienteilnehmer durchgeführt, die sowohl die Kriterien der Zulassung erfüllen als auch nicht an einer weiteren Interventionsstudie während des Nachbeobachtungszeitraums teilgenommen haben. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Modul 5 abgelegt (uniQure biopharma B.V. 2014e). Bei

den einzelnen Endpunkten wird auf die Ergebnisse dieser Analysen nur summarisch hingewiesen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. In den retrospektiven Datenreviews der Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 erfolgte eine Zusammenfassung von Teilnehmern der Interventionsstudien. Auf weitere Meta-Analysen wird verzichtet, da es sich bei den Interventionsstudien um nicht kontrollierte Studien handelt. Der Nachweis des Zusatznutzens erfolgt anhand der Zulassungsstudien, ergänzt um Daten, die zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht vorlagen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Darstellung der Ergebnisse der Interventionsstudien erfolgt mit den Methoden der deskriptiven Statistik. Es werden Sensitivitätsanalysen im Hinblick auf die dargestellte Population (alle Studienteilnehmer, Patienten die dem Anwendungsgebiet von Alipogentiparvovec entsprechen (Patienten im Label)) durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen erfolgt beim jeweiligen Endpunkt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel

eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen wurden nicht a-priori für die Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02) und dem Vorläuferprodukt AMT-010 (CT-AMT-010-01) geplant. Zwei Aspekte, die im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) im Zusammenhang mit der Interpretation der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen genannt sind, sind hierbei zu beachten:

1. Es liegen keine a-priori geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen vor. Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen sind insofern problematisch, da sie „nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden“ können.
2. Aufgrund der geringen Anzahl der Studienteilnehmer in den drei Studien besteht das Problem einer „geringen Power“. Hierdurch können möglicherweise tatsächlich vorliegende Effekte nicht mit signifikanten Ergebnissen belegt werden.

Es wurde auf die post-hoc Berechnung der Subgruppen aufgrund der oben dargestellten Aspekte verzichtet. Dabei fällt in besonderem Maß die Tatsache ins Gewicht, dass bei den genannten Studien die Teilnehmerzahlen sehr gering sind (CT-AMT-011-01: n=14, CT-AMT-011-02: n=5, CT-AMT-010-01: n=8).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da keine vergleichenden Studien vorliegen und der Nachweis des Zusatznutzens anhand der Zulassungsstudien erfolgt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo
Es liegen keine RCT Studien vor					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es liegen keine RCT Studien vor.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Es liegen keine RCT Studien vor.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese

zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

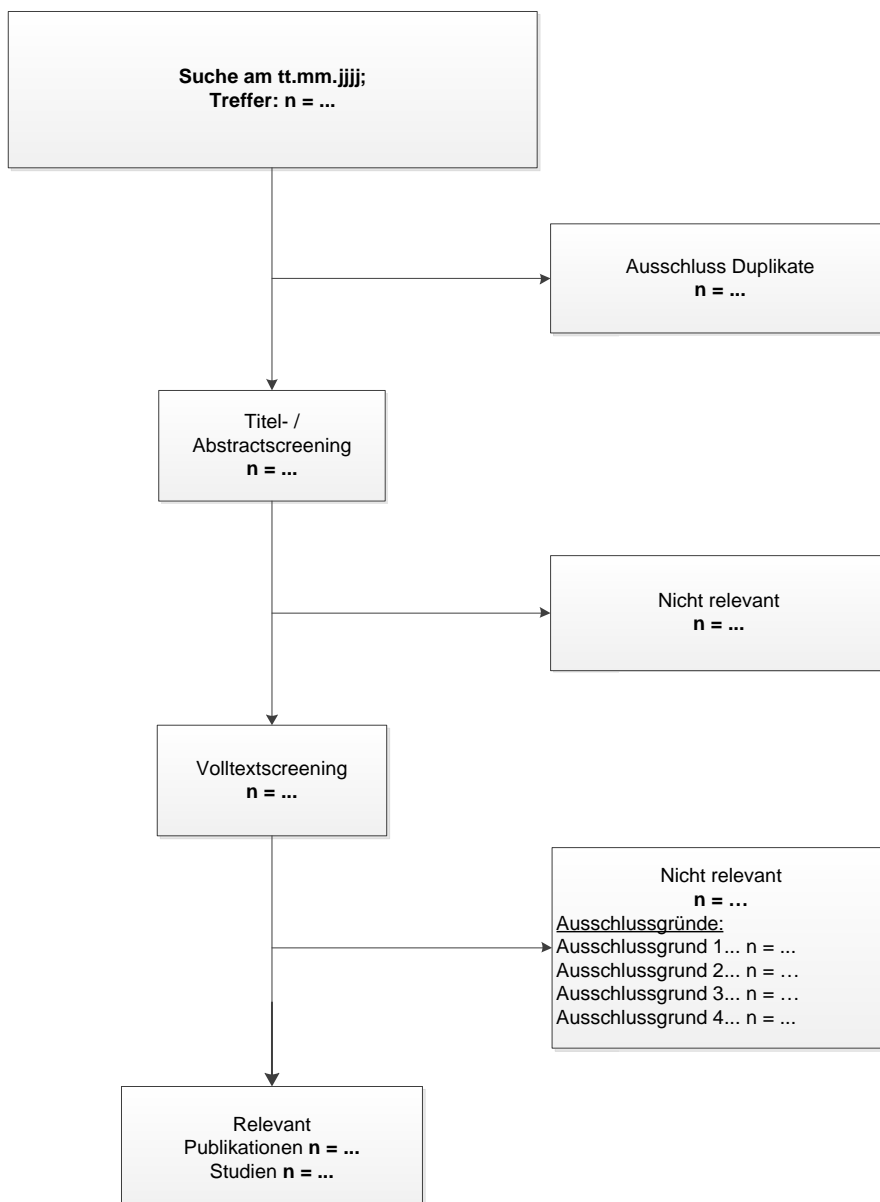


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine RCT Studien vor.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
Es liegen keine RCT Studien vor.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es liegen keine RCT Studien vor.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
Es liegen keine RCT Studien vor.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Es liegen keine RCT Studien vor.						

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa
Es liegen keine RCT Studien vor.			

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				
Es liegen keine RCT Studien vor.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Es liegen keine RCT Studien vor.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Es liegen keine RCT Studien vor.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine RCT Studien vor.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Es liegen keine RCT Studien vor.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Es liegen keine RCT Studien vor.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Es liegen keine RCT Studien vor.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine RCT Studien vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-12: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	
Es liegen keine RCT Studien vor.	

Es liegen keine RCT Studien vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es liegen keine RCT Studien vor.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es liegen keine RCT Studien vor.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Es liegen keine RCT Studien vor.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		
Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.	

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Entfällt, da kein indirekter Vergleich herangezogen wird.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein
	Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.			

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen werden.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die

der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulasungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PREPARATION-01-1.2 (PREP-01)	ja	ja	abgeschlossen	05/2005– 01/2007 Beobachtungszeit min: 3 Monate, max: 17 Monate	Vorstudie zu CT-AMT-010-01 Keine Intervention, ausschließlich Diät
CT-AMT-010-01	ja	ja	abgeschlossen	08/2005–02/2011 Follow-up bis 5 Jahre	Gruppe 1: AMT-010; Dosis 1×10^{11} Genomkopien (gc)/kg; Gruppe 2: AMT-010, Dosis 3×10^{11} gc/kg
PREP-02	ja	ja	abgeschlossen	12/2006–10/2008 Follow-up Besuche alle 6 ± 2 Wochen nach Baseline Visite. Maximale Anzahl der Follow-up Besuche: 14.	Vorstudie zu CT-AMT-011-01 Keine Intervention, ausschließlich Diät
CT-AMT-011-01	ja	ja	abgeschlossen	08/2007–06/2013 Follow-up bis 5 Jahre	Gruppe 1: Dosis 3×10^{11} gc/kg Gruppe 2: Dosis 3×10^{11} gc/kg + Immunosuppressiva (CSA 3mg/kg/Tag und MMF 3g/Tag) Gruppe 3: Dosis 1×10^{12} gc/kg + Immunosuppressiva (CSA 3mg/kg/Tag und MMF 3g/Tag)
CT-AMT-011-02	ja	ja	abgeschlossen	04/2009 –08/2010 Follow-up bis 52 Wochen	Dosis 1×10^{12} gc/kg
CT-AMT-011-03	ja	ja	abgeschlossen	01/2011-03/2011 retrospektives Datenreview von Patientendaten aus den Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02	Keine Intervention – retrospektives Datenreview von Patientendaten aus den Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CT-AMT-011-05	nein	ja	abgeschlossen	09/2013-12/2013 retrospektives Datenreview von Patientendaten aus den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT- AMT-011-01 und CT-AMT-011-02	Keine Intervention – retrospektives Datenreview von Patientendaten aus den Studien CT-AMT-010- 01, PREP-02, CT- AMT-011-01 und CT- AMT-011-02
CT-AMT-011-04	nein	ja	abgebrochen	Studienstart: 09/2011 Die Studie wurde im Dezember 2011 suspendiert und im Septem- ber 2012 abge- brochen. Grund für den endgültigen Studienabbruch war die Zulas- sung von Alipo- gentiparvovec durch die EMA.	Nichtinterventionelle Studie Gruppe 1: Patienten, deren LPLD zuvor mit AMT-011 (aus Studie CT-AMT-011-01 und Studie CT-AMT-011- 02) behandelt wurde Gruppe 2: unbehandelte Patienten mit LPLD Gruppe 3: gesunde Personen

CSA: Cyclosporin A; CT: Clinical Trial; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; gc: Genomkopie; Glyb: Glybera; LPLD: Lipoproteinlipasedefizienz; MMF: Mycophenolat Mofetil; Q: Quartal; uQ: UniQure

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wurde am 20. Oktober 2014 bestimmt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-21 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CT-AMT-011-04	Abgebrochene Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

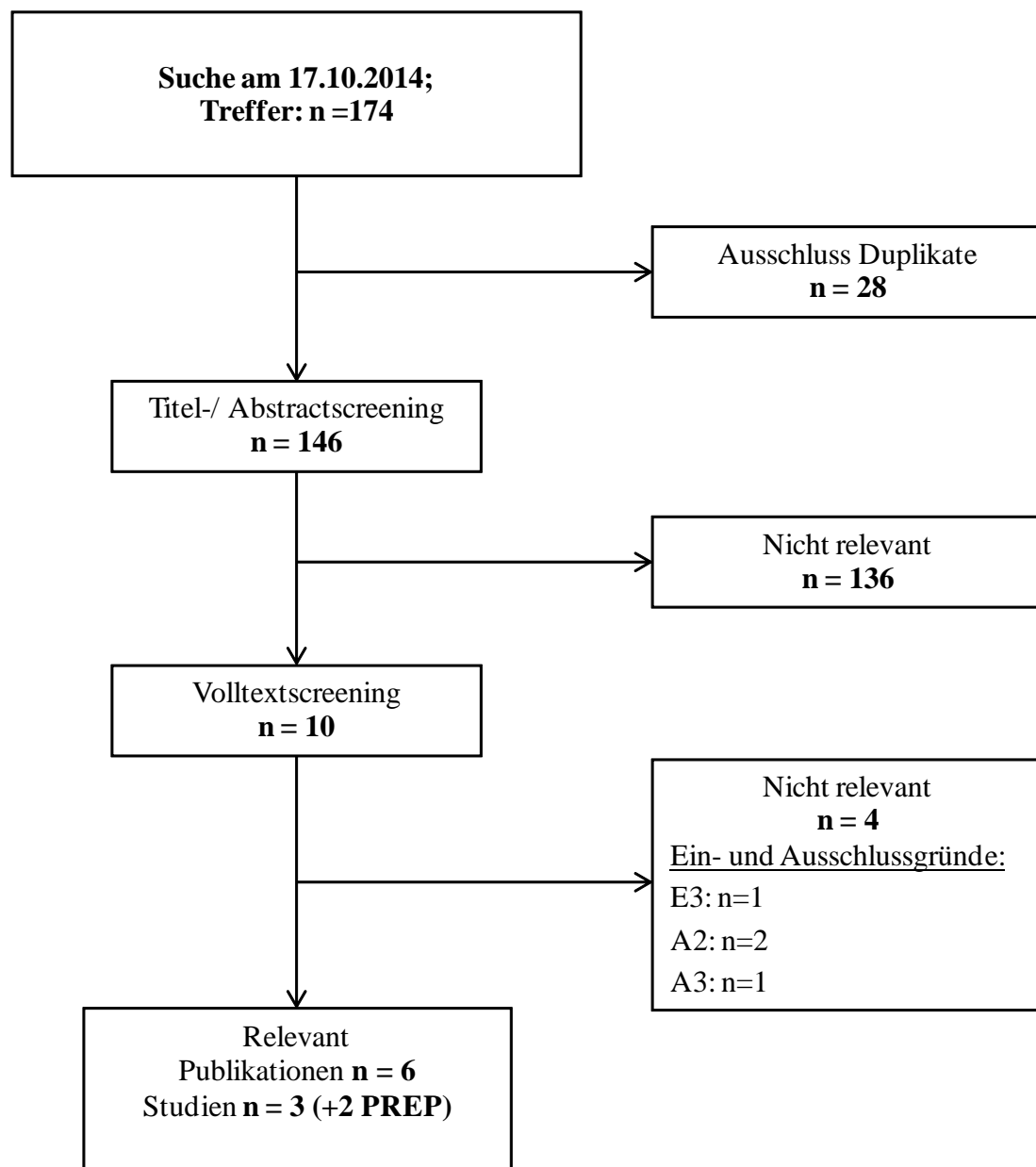


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 17.10.2014 über die Plattform Ovid in den Literaturdatenbanken MEDLINE, EMBASE sowie in den Cochrane Datenbanken (Cochrane Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews). Recherchiert wurde nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen, die Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alipogentiparvovec beschreiben bzw. auf diese verweisen. Die einzelnen Rechreschritte sind in Anhang 4-A beschrieben.

Die Recherche ergab insgesamt 174 Treffer, von denen n=28 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n=146 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n=136 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die Überprüfung der Relevanz der n=10 Publikationen im Volltext erfolgte ebenfalls durch zwei Reviewer gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2), was zum Ausschluss von n=4 Publikationen führte. Nach Auflösung der Abweichungen in der Bewertung wurden n=6 Publikation, die sich auf drei klinische Studien und zwei Vorbereitungsstudien beziehen, als relevant eingestuft (Burnett und Hooper 2009; Carpentier et al. 2012; Gaudet et al. 2010; Gaudet et al. 2013; Haddley 2013; Stroes et al. 2008). Die im Volltext geprüften und ausgeschlossenen Publikationen sind mit Angabe der Ausschlussgründe in Anhang 4-C aufgelistet.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-21) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
CT-AMT-011-01	Clinicaltrials.gov: (Clinicaltrials.gov 2011a) ICTRP: (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012a)	ja	ja	abgeschlossen
CT-AMT-011-02	Clinicaltrials.gov: (Clinicaltrials.gov 2011b) ICTRP: (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012b)	ja	ja	abgeschlossen
CT-AMT-011-03	Clinicaltrials.gov: (Clinicaltrials.gov 2011c) ICTRP: (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012c)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-23 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wurde am 20. Oktober 2014 (Datum der Studienregisterrecherche) bestimmt.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-24: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Vorstudien						
PREP-01	ja	ja	nein	ja (uniQure biopharma B.V. 2014b)	nein	ja (Burnett und Hooper 2009; Gaudet et al. 2010; Haddley 2013)
PREP-02	ja	ja	nein	ja (Amsterdam Molecular Therapeutics 2009)	nein	ja (Burnett und Hooper 2009; Gaudet et al. 2010; Haddley 2013)
Interventionsstudie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010						
CT-AMT-010-01	ja	ja	nein	ja (uniQure biopharma B.V. 2014b)	nein	ja (Burnett und Hooper 2009; Gaudet et al. 2010; Gaudet et al. 2012; Haddley 2013; Stroes et al. 2010)
Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec						
CT-AMT-011-01	ja	ja	nein	ja (uniQure biopharma B.V. 2014c)	ja (Clinicaltrials.gov 2011a; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012a)	ja (Burnett und Hooper 2009; Gaudet et al. 2010; Gaudet et al. 2013; Haddley 2013)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
CT-AMT-011-02	ja	ja	nein	ja (uniQure biopharma B.V. 2014a)	ja (Clinicaltrials.gov 2011b; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012b)	ja (Burnett und Hooper 2009; Carpentier et al. 2012; Gaudet et al. 2010; Haddley 2013)
Retrospektive Datenreviews						
CT-AMT-011-03	ja	ja	nein	ja (Amsterdam Molecular Therapeutics 2011)	ja (Clinicaltrials.gov 2011c; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012c)	ja (Gaudet et al. 2012)
CT-AMT-011-05	nein	ja	nein	ja (uniQure biopharma B.V. 2014d)	nein	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-25: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PREP-01 und CT- AMT-010- 01	PREP-01 (Vorstudie) Prospektive, nicht- randomisierte, nicht kontrollierte, monozentrische, Beobachtungs- studie (Vorstudie von CT-AMT-010- 01).	PREP-01 (Vorstudie) Erwachsene ab 18 Jahre mit Typ I Hyperchylomikro- nämie und mit: a) <25 % der normalen Post- Heparin LPL- Aktivität b) Konzentration der Triglyceride in Plasma >95 Perzentile für Alter und Geschlecht	PREP-01 (Vorstudie) Fettreduzierte Diät; keine medikamentöse Intervention. n=18	PREP-01 (Vorstudie) Individuelle Beobachtungszeit: min: 3 Monate, max: 17 Monate (Mittelwert: 7 Monate).	PREP-01 (Vorstudie) Amsterdam (Niederlande) 05/2005 - 01/2007	PREP-01 (Vorstudie) • Nüchterner Plasma Triglyceridwert bei LPLD-Patienten an aufeinanderfolgenden Zeitpunkten (alle 6-8 Wochen). • Unerwünschte Ereignisse (UE): Alle klinischen Erscheinungen und Symptome, inklusive Pankreatitis.
	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie) Offene, inter- ventionelle monozentrische, nicht kontrollierte klinische Studie zur Dosisfindung.	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie) Teilnehmer der PREP- 01-Studie, die folgende Kriterien erfüllt haben: a) der Plasma Triglyceridwert war >10 mmol/l trotz eingehaltener Diät b) homozygot oder gemischt heterozygot	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie) Einmalige Intervention mit Einzeldosis AMT-010 verabreicht als Einzelserie mehrerer intramuskulärer Injektionen. Drei Dosierungsgruppen zur Findung der maximal tolerablen	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie) Vorbeobachtung: 14 Tage; Intervention/ Medikamentengabe: Tag 1; Die Behandlung/ Injektion erfolgte an einem einzigsten Tag in einem isolierten Bereich. Vitalzeichen wurden alle 2 Stunden geprüft	CT-AMT-010- 01 (Hauptstudie) Amsterdam (Niederlande) 08/2005 – 02/2011	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie) <i>Primäre Endpunkte Sicherheit:</i> • Dosislimitierende Toxizität (definiert als: durch die Behandlung verursachte Toxizitäten Grad ≥3 oder Neurotoxizitäten Grad ≥2, gemessen mit physikalischen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		<p>bezüglich der Mutationen im LPL-Gen</p> <p>c) LPL-Aktivität in post Heparin Plasma ≤ 20 % vom Normwert</p> <p>d) Post-Heparin Plasma LPL Masse in Plasma > 5 % vom Normwert.</p>	<p>Dosis waren geplant:</p> <p>Gruppe 1: Dosis 1×10^{11} Genomkopien (gc)/kg n=4</p> <p>Gruppe 2: Dosis 3×10^{11} gc/kg n= 4</p> <p>Gruppe 3: Dosis 1×10^{12} gc/kg n=0 (unzureichende Anzahl geeigneter Patienten aus PREP-01-Studie)</p>	<p>Postmedikation Evaluation: Tag 2 - 12 Wochen nach Medikation. Hierbei wurde die Isolation nicht weitergeführt.</p> <p>Langzeit Follow-up: Jeder Teilnehmer sollte bis zu 5 Jahren nachbeobachtet werden. Im ersten Jahr nach Medikation alle 3 Monate, bis zwei Jahre nach Behandlung alle 6 Monate, von 3 bis 5 Jahre nach Medikation ein Mal jährlich.</p>		<p>Untersuchungen, Blut- oder Urinlaborwerten, Muskel-MRT, berichteten Symptomen).</p> <p><i>Wirksamkeit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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><i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte Sicherheit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • UEs. <p><i>Patientenrelevanter post-hoc Endpunkt Wirksamkeit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von Pankreatitis und andere Komplikationen von LPLD.

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PREP-02 und CT- AMT-011- 01	PREP-02 (Vorstudie) Prospektive, nicht kontrollierte monozentrische Beobachtungs- studie (Prästudie zu CT-AMT-011- 01).	PREP-02 (Vorstudie) Erwachsene ab 18 Jahre mit LPLD und: a) mit $\leq 20\%$ der normalen Post- Heparin LPL- Aktivität b) homozygot oder gemischt heterozygot betzüglich der Funktionsstörung- Mutationen im LPL- Gen c) mit LPL Masse in Postheparin-Plasma >5% des Normwerts d) mit nüchternem Plasma Triglycerid- wert >10 mmol/l).	PREP-02 (Vorstudie) Fettreduzierte Diät adaptiert für LPLD mit mittelkettigen Triglyceriden als Triglyceride- Quelle; keine medikamentöse Intervention. n=22 (eingeschlossen; geplant: bis 30).	PREP-02 (Vorstudie) 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.	PREP-02 (Vorstudie) Quebec (Kanada) 12/2006 – 10/2008	PREP-02 (Vorstudie) • Nüchterner Plasma Triglyceridwert bei LPLD-Patienten mit fettreduzierter Diät. • Klinische Manifestationen/ Komplikationen bei LPLD-Patienten mit fettreduzierter Diät, inklusive Pankreatitis- Episoden.
	CT-AMT-011-01 (Hauptstudie) Prospektive, monozentrische, offene, nicht kontrollierte, klinische Studie.	CT-AMT-011-01 (Hauptstudie) Teilnehmer der PREP-02 Studie nach mindestens 5 Visiten mit: a) dem medianen nüchternen Plasma Triglyceridwert	CT-AMT-011-01 (Hauptstudie) Einmalige Inter- vention mit Einzel- dosis AMT-011, verabreicht als Einzelserie mehrerer intramuskulärer Injektionen mit	CT-AMT-011-01 (Hauptstudie) Screening Periode: 21± 7 Tage vor Intervention/ Medikamentengabe; Intervention/ Medikamentengabe: Tag 0; Postintervention Evaluation: Tag 0 - 12 Wochen nach	CT-AMT-011- 01 (Hauptstudie) Quebec (Kanada) 08/2007 – 06/2013	CT-AMT-011-01 (Hauptstudie) <i>Primärer Endpunkt</i> • Reduktion des medianen Triglyceridwertes $\geq 40\%$ in nüchternem Plasma nach vs. Triglyceridwert vor der Gabe von AMT- 011.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		<p>>10 mmol/l (gemessen an 5 konsekutiven Visiten während PREP-02 Studie, einschließlich Screening-Visite; b) Pankreatitis im Zusammenhang mit LPLD in der Anamnese.</p>	<p>AMT-011 verabreicht in 2 Dosierungen in 3 Patientengruppen: Gesamt: n=14 Gruppe 1: 3x10¹¹ gc/kg; n=2. Gruppe 2: 3x10¹¹ gc/kg + Immunsuppressiva (CSA 3 mg/kg/Tag und MMF 3g/Tag): n=4. Gruppe 3: 1x10¹² gc/kg + Immunsuppressiva (CSA 3 mg/kg/Tag und MMF 3g/Tag): n=8.</p>	<p>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 UEs).</p>		<p><i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte Sicherheit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosislimitierende Toxizität als: Toxizitäten Grad ≥ 3 oder Neurotoxizitäten Grad ≥ 2; • UEs. <p><i>Wirksamkeit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit und Schweregrad von Pankreatitis-Ereignissen.

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-02EXT	Offene prospektive nicht kontrollierte multizentrische klinische Studie.	Erwachsene ab 18 Jahre mit LPLD und: a) homozygot oder gemischt heterozygot bezüglich der Mutationen im LPL-Gen b) mit $\leq 20\%$ der normalen Post-Heparin LPL-Aktivität oder mit defizienter Mutation, für die dokumentiert ist, dass LPL Masse und Aktivität im beschriebenen Rahmen sind c) Pankreatitis in der Anamnese d) Fluktuierendes Triglycerid-Niveau mit nüchternem Triglycerid-Medianwert in Plasma >10 mmol/l. Einschluss in die CT-AMT-011-02 EXT-Phase nach einem erfolgreichen Abschluss der Studie	Einmalige Intervention mit Einzeldosis AMT-011, verabreicht als Einzelserie mehrerer intramuskulärer Injektionen am Tag 0. Dosis: 1×10^{12} gc/kg für alle Patienten n=5 Begleitende Immunsuppression: CSA 3mg/kg/Tag und MMF 3g/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	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.	Québec (Kanada) 04/2009 – 08/2010	<i>Primäre Endpunkte Sicherheit:</i> • Dosislimitierende Toxizität als: Toxizitäten Grad ≥ 3 oder Neurotoxizitäten Grad ≥ 2 . <i>Wirksamkeit:</i> • Reduktion des Triglyceridwertes (TG) $\geq 40\%$ in nüchternem Plasma nach vs. vor der Gabe von AMT-011. <i>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</i> • UEs. • Pankreatitis <i>Nicht dargestellt:</i> • Tages schläfrigkeit (Epsworth Sleepiness Scale). • Fatigue (Chalder Fatigue Scale). • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 Fragebogen) ¹ .

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		CT-AMT-011-02 möglich.				
CT-AMT-011-03	Multizentrische, retrospektive, Beobachtungsstudie (retrospektive Datensammlung und Analyse)	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.	Retrospektive Datenerhebung und Analyse der Häufigkeit und des Schweregrads der Pankreatitis-Ereignisse bei LPLD-Patienten, die in PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 eingeschlossen waren, durchgeführt mit unabhängigem Expertenpanel. Das Expertenpanel war bezüglich der Intervention verblindet und bewertete die Episoden mit akuten abdominalen Schmerzen anhand vordefinierter Diagnosekriterien. Gesamt: n=22 mit Intervention: n=17 ohne Intervention:	Retrospektive Datenerhebung. Die dokumentierten Daten aus dem gesamten Studienzeitraum und aus der Anamnese wurden analysiert.	2 Studienzentren Québec (Kanada) (Chicoutimi and Quebec City) 01/2011-03/2011	<i>Primärer Endpunkt</i> <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz und Schweregrad akuter Pankreatitis-Ereignisse bei Teilnehmern der Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02. <i>Patientenrelevante sekundär bzw. weitere Endpunkte</i> <ul style="list-style-type: none"> Erfassung aller potentiellen Pankreatitis-Ereignisse durch ein verblindetes Expertenpanel mit Verwendung einheitlicher Diagnosekriterien (vor der Behandlung, nach der Behandlung) SUEs Hospitalisierungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			n=5			
CT-AMT-011-05	Multizentrische, retrospektive, Beobachtungsstudie (retrospektive Datensammlung und Analyse)	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.	Retrospektive Datenerhebung und Analyse der Häufigkeit und des Schweregrads der Pankreatitis-Episoden bei LPLD-Patienten, eingeschlossenen in CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02, durchgeführt mit unabhängigem Expertenpanel. Die Episoden mit akuten abdominalen Schmerzen wurden basierend auf den vordefinierten Pankreatitis-Diagnosekriterien analysiert. Database-Daten wurden bezüglich der Intervention (z.B. das Datum der	Retrospektive Datenerhebung. Die dokumentierten Daten aus dem gesamten Studienzeitraum und aus der Anamnese wurden analysiert.	2 Studienzentren Québec (Kanada) (Chicoutimi) und Amsterdam (Niederlande) 09/2013 - 12/2013	<p><i>Primärer Endpunkt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Inzidenz und Schweregrad akuter Pankreatitis-Ereignisse bei Teilnehmern der Studien CT AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02. <p><i>Patientenrelevante sekundär bzw. weitere Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Erfassung aller potentiellen Pankreatitis-Ereignisse durch ein verblindetes Expertenpanel mit Verwendung einheitlicher Diagnosekriterien (vor der Behandlung, nach der Behandlung) SUEs Hospitalisierungen

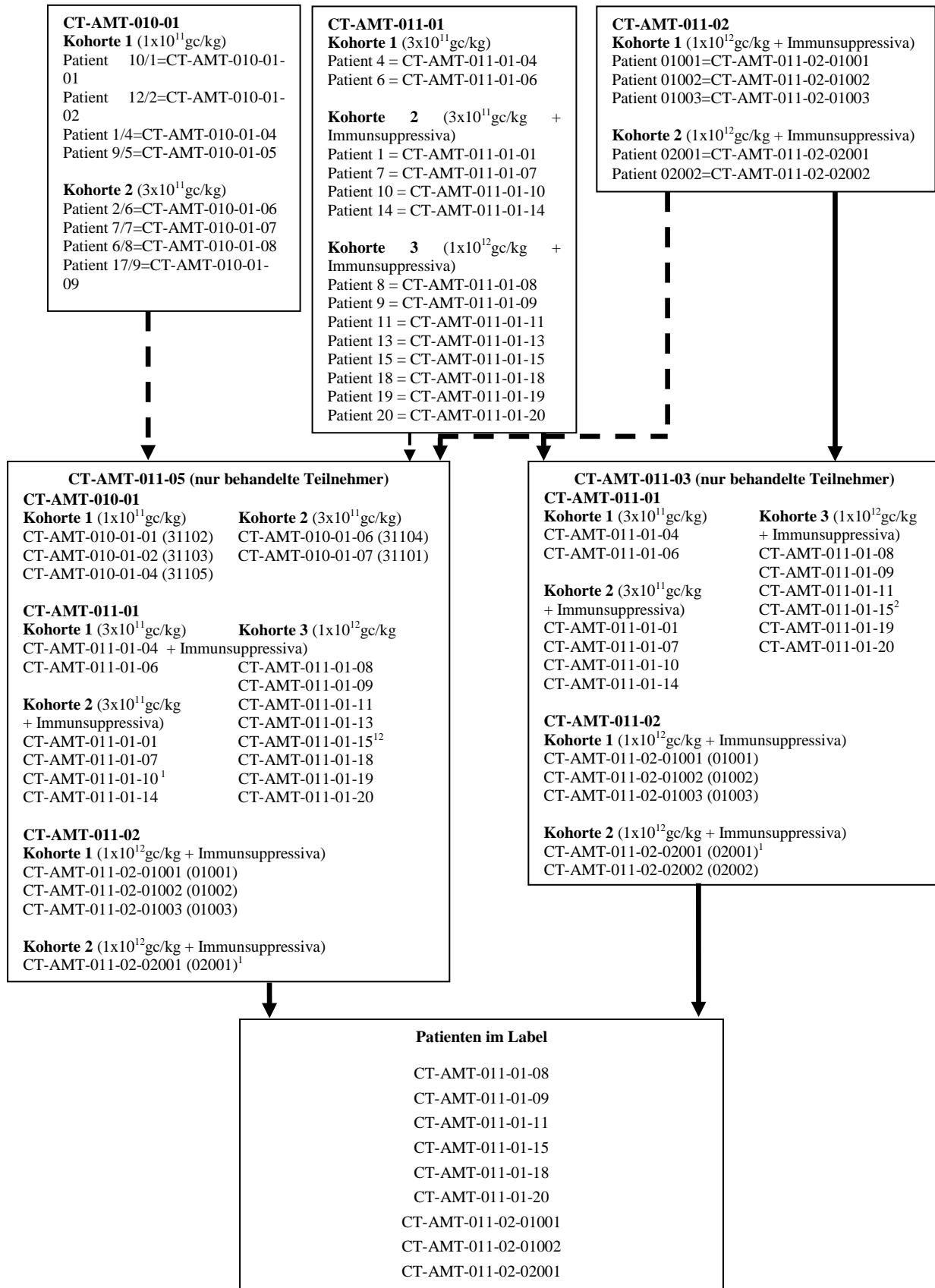
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Gabe von AMT-010 oder AMT-011) verblindet. n=29 (mit Intervention: n=24, ohne Intervention: n=5).			
			Verteilung der Teilnehmer auf die unterschiedlichen Dosierungen: AMT-010 (1 x 10 ¹¹ gc/kg): n= 3 AMT-010 (3 x 10 ¹¹ gc/kg): n= 2 AMT-011 (3 x 10 ¹¹ gc/kg): n= 6 AMT-011 (1 x 10 ¹² gc/kg): n= 13			

¹ Der patientenrelevante Endpunkt Lebensqualität wird im Rahmen dieses Dossiers nicht ausgewertet, da auf Basis der verfügbaren Informationen zu maximal fünf Studienteilnehmern (am Ende zu drei Studienteilnehmern) keine belastbaren Aussagen getroffen werden können.

gc: Genomkopien; CSA: Cyclosporin A; ICU: Intensivstation; MMF: Mycophenolat-Mofetil

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2009, 2011, uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c, 2014d



¹ Patient gab Einwilligung für die Studie CT-AMT-011-03, deren Daten in der Studie CT-AMT-011-05 genutzt wurden

² Patient verstarb vor dem Interview für Studie CT-AMT-011-03

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2011, uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c, 2014d

Abbildung 4: Flussdiagramm der eingeschlossenen Patienten und daraus abgeleitet, der Patienten im Label

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Kontrollgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PREP-01 und CT-AMT-010-01	PREP-01 (Vorstudie) fettreduzierte Diät Keine medikamentöse Intervention	PREP-01 (Vorstudie) fettreduzierte Diät Keine medikamentöse Intervention	PREP-01 (Vorstudie) fettreduzierte Diät Keine medikamentöse Intervention	PREP-01 (Vorstudie) fettreduzierte Diät Keine medikamentöse Intervention	<p>PREP-01 (Vorstudie)</p> <p><u>Begleitbehandlung:</u> Blutentnahme und diätetische Beratungen alle 6 bis 8 Wochen</p> <p><u>unerlaubte Begleitmedikation:</u> Medikamente mit bekannter immunsuppressive Wirkung Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb 30 Tagen Screening</p> <p>CT-AMT-010-01 (Hauptstudie)</p> <p><u>Begleitbehandlung:</u> fettreduzierte Diät</p> <p><u>erlaubte Begleitmedikation:</u> Medikamentenart und -dosis zu Studienbeginn sollte aufrechterhalten bleiben.</p> <p><u>unerlaubte Begleitmedikation:</u> Medikamente mit bekannter immunsuppressiver Wirkung; Gebrauch von Gerinnungshemmern</p> <p>Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb 30 Tagen Screening</p>
	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie) 1x10 ¹¹ Genomkopien (gc)/kg Intra-Patienten-Design (Werte aus der PREP-01 Studie dienen als Kontrollwerte zu Ergebnissen aus CT-AMT-010-01)	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie) 3x10 ¹¹ gc/kg Intra-Patienten-Design (Werte aus der PREP-01 Studie dienen als Kontrollwerte zu Ergebnissen aus CT-AMT-010-01)	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie) 1x10 ¹² gc/kg (geplant, kein Patient erhalten)	CT-AMT-010-01 (Hauptstudie) Keine Kontrollgruppe (Intra-Patienten-Design)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Kontrollgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PREP-02 und CT-AMT-011-01	<p>PREP-02 (Vorstudie)</p> <p>fettreduzierte Diät (2.000 Kalorien und maximal 55 g Fett pro Tag; kein Alkohol)</p> <p>CT-AMT-011-01 (Hauptstudie)</p> <p>3×10^{11} gc/kg Intra-Patienten- Design (Werte aus der PREP-02 Studie dienen als Kontrollwerte zu Ergebnissen aus CT-AMT-011-01)</p>	<p>PREP-02 (Vorstudie)</p> <p>fettreduzierte Diät (2.000 Kalorien und maximal 55 g Fett pro Tag; kein Alkohol)</p> <p>CT-AMT-011-01 (Hauptstudie)</p> <p>3×10^{11} gc/kg + Immun- suppressiva (CSA 3 mg/kg/Tag und MMF 3 g/Tag) Intra-Patienten- Design (Werte aus der PREP-02 Studie dienen als Kontrollwerte zu Ergebnissen aus CT-AMT-011-01)</p>	<p>PREP-02 (Vorstudie)</p> <p>fettreduzierte Diät (2.000 Kalorien und maximal 55 g Fett pro Tag; kein Alkohol)</p> <p>CT-AMT-011-01 (Hauptstudie)</p> <p>1×10^{12} gc/kg + Immun- suppressiva (CSA 3 mg/kg/Tag und MMF 3 g/Tag) Intra-Patienten- Design (Werte aus der PREP-02 Studie dienen als Kontrollwerte zu Ergebnissen aus CT-AMT-011-01)</p>	<p>PREP-02 (Vorstudie)</p> <p>fettreduzierte Diät (2.000 Kalorien und maximal 55 g Fett pro Tag; kein Alkohol)</p> <p>CT-AMT-011-01 (Hauptstudie)</p> <p>Keine Kontrollgruppe (Intra-Patienten- Design)</p>	<p>PREP-02 (Vorstudie)</p> <p><u>Begleitbehandlung:</u> Führen eines Ernährungstagebuches, welches von einem qualifizierten Ernährungsberater bei jeder Studienvisite überprüft wurde</p> <p><u>erlaubte Begleitmedikation:</u> Medikamentenart und -dosis zu Studienbeginn sollte aufrechterhalten bleiben.</p> <p><u>unerlaubte Begleitmedikation:</u> Medikamente mit bekannter immunsuppressiver Wirkung; Gebrauch von Gerinnungshemmern</p> <p>CT-AMT-010-01 (Hauptstudie)</p> <p><u>Begleitbehandlung:</u> 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 Studienvisite überprüft wurde</p> <p><u>erlaubte Begleitmedikation:</u> Medikamentenart und -dosis zu Studienbeginn sollte aufrechterhalten bleiben.</p> <p><u>unerlaubte Begleitmedikation:</u> Einnahme von Aspirin wurde nach Zustimmung des Arztes des Probanden eine Woche vor Studienbeginn beendet. Gebrauch von Gerinnungshemmern.</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Kontrollgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CT-AMT-011-02(mit CT-AMT-011-02EXT)	1x10 ¹² gc/kg + Immun-suppressiva Intra-Patienten-Design (Werte aus der medizinischen Vorgeschichte dienen als Kontrollwerte zu Ergebnissen aus CT-AMT-011-02)	1x10 ¹² gc/kg + Immun-suppressiva Intra-Patienten-Design (Werte aus der medizinischen Vorgeschichte dienen als Kontrollwerte zu Ergebnissen aus CT-AMT-011-02)	-	Keine Kontrollgruppe (Intra-Patienten-Design)	<p><u>Begleitbehandlung:</u> Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter: Verwendung einer doppelten Barrieremethode zur Empfängnisverhütung (2 Wochen vor und 6 Wochen nach Beendigung der immunsuppressiven Therapie)</p> <p>Männliche Probanden: Verwendung einer doppelten Barrieremethode zur Empfängnisverhütung (2 Wochen vor und entweder 6 Wochen nach Beendigung der immunsuppressiven Therapie oder mindestens drei aufeinanderfolgende Samenproben, die mindestens 75 Tage nach der Verabreichung negativ sind bzgl. AMT-011 Vektor-DNA</p> <p>fettreduzierte Diät und kein Alkoholkonsum</p> <p><u>erlaubte Begleitmedikation:</u> Medikamentenart und -dosis zu Studienbeginn sollte aufrechterhalten bleiben.</p> <p><u>unerlaubte Begleitmedikation:</u> 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.</p>
CT-AMT-011-03	Keine Interventionen – retrospektives Datenreview zu Patienten aus den Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02				
CT-AMT-011-05	Keine Interventionen – retrospektives Datenreview zu Patienten aus Studie CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02, PREP-02 (nur bei Teilnahme an Studie CT-AMT-011-03)				

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2009, 2011; uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c, 2014d

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD) (Min-Max)	Geschlecht weiblich / männlich n (%)	Ethnie Kaukasisch/Andere n (%)	Gewicht (kg) MW (SD) (Min-Max)	BMI (kg/m ²) MW (SD) (Min-Max)
Interventionsstudie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010						
CT-AMT-010-01						
Gruppe 1	4	43,8 (28,0-66,0)	weiblich: 1 (25,0 %) männlich: 3 (75,0 %)	Kaukasisch: 4 (100,0 %) Andere: 0 (0,0 %)	77,1 (64,5-92,0)	25,1 (21,1-28,4)
Gruppe 2	4	51,8 (18,0-71,0)	weiblich: 0 (0,0 %) männlich: 4 (100,0 %)	Kaukasisch: 3 (75,0 %) Andere: 1 (25,0 %)	73,4 (63,7-83,6)	23,4 (19,4-25,5)
Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec						
CT-AMT-011-01						
Gruppe 1	2	50,5 (0,7) (50-51)	weiblich: 0 (0,0 %) männlich: 2 (100,0)	Kaukasisch: 2 (100,0 %) Andere: 0 (0,0 %)	71,2 (4,4) (68,1-74,3)	23,4 (1,3) (22,5-24,3)
Gruppe 2	4	52,3 (7,8) (42-60)	weiblich: 3 (75,0 %) männlich: 1 (25,0 %)	Kaukasisch: 4 (100,0 %) Andere: 0 (0,0 %)	60,9 (18,9) (46,5-86,6)	22,6 (3,8) (19,2-27,6)
Gruppe 3	8	41,1 (11,7) (28-62)	weiblich: 6 (75,0 %) männlich: 2 (25,0)	Kaukasisch: 8 (100,0 %) Andere: 0 (0,0 %)	62,4 (14,5) (40,1-82,3)	23,3 (3,2) (18,1-26,9)
Patienten im Label	6	43,5 (12,9) (28-62)	weiblich: 4 (67,7 %) männlich: 2 (33,3 %)	Kaukasisch: 6 (100,0 %) Andere: 0 (0,0 %)	64,4 (15,2) (40,1-82,3)	23,9 (3,3) (18,1-26,9)
CT-AMT-011-02						
Gruppe 1 und Gruppe 2	5	40,0 (14,1) (20-57)	weiblich: 3 (60,0 %) männlich: 2 (40,0 %)	Kaukasisch: 5 (100,0 %) Andere 0 (0,0 %)	60,8 (8,4) (52,6-74,6)	21,8 (2,4) (18,9-25,4)
Patienten im Label	3	49,0 (7,0) (44 -57)	weiblich: 1 (33,3 %) männlich: 2 (66,7 %)	Kaukasisch: 3 (100,0 %) Andere 0 (0,0 %)	64,5 (9,1) (56,8-74,6)	22,7 (2,5) (20,5-25,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD) (Min-Max)	Geschlecht weiblich / männlich n (%)	Ethnie Kaukasisch/Andere n (%)	Gewicht (kg) MW (SD) (Min-Max)	BMI (kg/m ²) MW (SD) (Min-Max)
Retrospektive Datenreviews						
CT-AMT-011-03 Behandelte Patienten	17	47,1 (12,5) (22-65)	weiblich: 10 (60,0 %) männlich: 7 (40,0 %)	Kaukasisch: 17 (100,0 %) Andere 0 (0,0 %)	65,9 (13,0) (45,3-90,1)	k.A.
Patienten im Label	8	k.A.	weiblich: 5 (62,5 %) männlich: 3 (37,5 %)	Kaukasisch: 8 (100,0 %) Andere 0 (0,0 %)	k.A.	k.A.
CT-AMT-011-05 Behandelte Patienten	24	45,1 (13,2) (20 – 70)	weiblich: 12 (50 %) männlich: 12 (50 %)	Kaukasisch 24 (100,0 %)	68,4 (13,6) (43,4 - 90,1)	k.A.
Patienten im Label	9	45,6 (10,4) (29-62)	weiblich: 5 (55,6 %) männlich: 4 (44,4 %)	Kaukasisch 9 (100,0 %)	71,4 (12,8) (53,2-87,2)	k.A.

CSA: Cyclosporin A; k.A.: keine Angabe; gc: Genomkopie; kg: Körpergewicht in Kilogramm; m: Körpergröße in Metern; MMF: Mycophenolat Mofetil
 Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2009, 2011; uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c, 2014d

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Zulassung von Alipogentiparvovec im vorliegenden Anwendungsgebiet wird auf Grundlage der Studien PREP-01, CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-03 begründet. Bei den Studien PREP-01 und PREP-02 handelt es sich um Vorstudien zu den Studien CT-AMT-010-01 und CT-AMT-011-01. In diesen Vorstudien wurden geeignete Patienten für die klinischen Studien mit AMT-10 und Alipogentiparvovec ermittelt. Die Ergebnisse der Untersuchungen aus den Vorstudien bildeten gleichzeitig die Vergleichs- bzw. Kontrollwerte zu den in den Studien CT-AMT-010-01 und CT-AMT-011-01 erhobenen Parametern zeitlich nach der Intervention mit Alipogentiparvovec (intra-Patient-Design). Dieses Studiendesign wurde in einem Scientific Advice durch die EMA bestätigt (European Medicines Agency (EMA) 2004). Die Studien CT-AMT-010-01, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 untersuchten die Intervention mit Alipogentiparvovec und deren Wirksamkeit und Sicherheit sowie teilweise Lebensqualität. Diese Studien sind als nicht kontrollierte Studien angelegt. Die Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 sind retrospektive Datenreviews zu den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02, um die in den Studien erhobenen Informationen zu Schweregrad und Inzidenz der Pankreatitis durch ein Expertenpanel abzusichern.

In den Interventionsstudien CT-AMT-010-01 (mit dem Vorläuferprodukt AMT-010) sowie CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 (mit Alipogentiparvovec) wurden unterschiedliche Dosierungen mit und ohne zusätzlicher Behandlung mit Immunsuppressiva verabreicht.

Da nicht alle Studienteilnehmer Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung erhalten haben und die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen, erfolgt die Darstellung jeweils sowohl für alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Alipogentiparvovec bzw. seinem Vorläuferprodukt AMT-010 erhalten haben, als auch für diejenigen, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung und entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets erhalten haben. Dies bedeutet, dass die Patienten die zugelassene Dosierung von Alipogentiparvovec erhielten und die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebiets (LPLD durch Gentest bestätigt, bestätigte LPL-Masse, schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe) erfüllen.

Es fallen numerische Unterschiede in Bezug auf die Baseline Charakteristika zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen und zwischen den Studien auf, z. B. hinsichtlich des Geschlechts oder des Körpergewichts. Dies betrifft auch die Patienten im Label. Dieser Tatsache sollte aber aufgrund der sehr kleinen Gruppengrößen keine zu große Bedeutung beigemessen werden.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland ist gegeben. Die Studien wurden in den Niederlanden und in Kanada durchgeführt. Die Bevölkerung in den Niederlanden und Kanada ist mit Deutschland vergleichbar, auch wenn in Teilen der Niederlande und Kanadas aufgrund eines sogenannten „Founder-Effekts“ die Prävalenz der LPLD höher ist. In den Studien wurde jeweils ein erheblicher Teil der Population mit LPLD untersucht. So kann man z.B. unter der Annahme einer Prävalenz von 1:500.000 davon ausgehen, dass maximal 30 Menschen in den Niederlanden betroffen sind. In die Studie CT-AMT-010-01, die in den Niederlanden durchgeführt wurde, wurden 8 LPLD-Patienten eingeschlossen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da generell von einem hohen Verzerrungspotential bei nicht-kontrollierten oder nicht-vergleichenden Studien ausgegangen wird, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzial verzichtet (vgl. Higgins und Green 2008: 5.1.0, Chapter 13; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013: Seiten 119-122).

Aus diesen Gründen fand keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise statt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Inzidenz Pankreatitis	Hospitalisierung	Unerwünschte Ereignisse ¹	Toxizität
Interventionsstudie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010				
CT-AMT-010-01	ja	nein	ja	ja
Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (AMT-011)				
CT-AMT-011-01	ja	nein	ja	ja
CT-AMT-011-02	ja	nein	ja	ja
Retrospektive Datenreviews				
CT-AMT-011-03	ja	ja	nein	nein
CT-AMT-011-05	ja	ja	ja	nein

¹ Dies schließt die Darstellung unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und Studienabbrüche aufgrund von UE ein.

4.3.2.3.3.1 Inzidenz Pankreatitis – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt Inzidenz Pankreatitis - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Interventionsstudie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010	
CT-AMT-010-01	<p>Pankreatitis wurde im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst. Pankreatitis war als jede Hospitalisierung definiert, bei der der behandelnde Arzt eine Pankreatitis-Diagnose stellte.</p> <p>Die Inzidenz von Pankreatitis wurde post-hoc als Wirksamkeits-Endpunkt eingeführt und für vier verschiedene Zeiträume anhand aller mit AMT-010 behandelten Patienten berechnet. Für jeden Zeitraum wurde die Gesamtanzahl der Pankreatitis-Ereignisse in der Safety-Population sowie die Anzahl der Ereignisse dividiert durch die Summe der Patientenjahre erfasst. Die Analyse der Pankreatitis-Inzidenz erfolgte auf Patienten-, Kohorten- und Studienebene. Es wurden die folgenden Zeiträume betrachtet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inzidenz von Pankreatitis gemäß der Anamnese des Patienten mit dem ersten berichteten Vorfall von Pankreatitis als Startpunkt und dem Beginn der PREP-01-Studie als Endpunkt. 2. Inzidenz von Pankreatitis mit dem Beginn der PREP-01-Studie als Startpunkt und dem Beginn der CT-AMT-010-01-Studie als Endpunkt. 3. Inzidenz von Pankreatitis nach Verabreichung von AMT-010 als Startpunkt und dem letzten berichteten Besuch als Endpunkt (Ende der Langzeitnachbeobachtung nach 5 Jahren). 4. Inzidenz von Pankreatitis für einen gleichlangen Zeitraum vor der Behandlung mit AMT-010 wie in der Langzeitnachbeobachtung (bis zu 5 Jahre, patientenindividuell auch kürzer). <p>Es wurden die Patientenberichte zu SUEs verwendet, um das Auftreten von Pankreatitis seit dem letzten geplanten Besuch des Patienten zu untersuchen.</p>
Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (AMT-011)	
CT-AMT-011-01	<p>Pankreatitis wurde anhand von Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT)-Definitionen definiert. Pankreatitis wurde im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst. Die Inzidenz von Pankreatitis wurde post-hoc als Wirksamkeits-Endpunkt eingeführt und für verschiedene Zeiträume anhand aller mit AMT-011 behandelten Patienten berechnet. Auf Patientenebene erfolgte für jeden Zeitraum die Erfassung der Anzahl der Pankreatitis-Ereignisse. Für die Kohorten und die gesamte Studienpopulation wurde die Gesamtanzahl der Pankreatitis-Ereignisse in der Safety-Population dividiert durch die Summe der Patientenjahre dargestellt.</p>
CT-AMT-011-02	<p>Erfassung von Pankreatitis in der Vorgeschichte der Teilnehmer und während der Studie Erfassung als SUEs.</p>
Retrospektive Datenreviews	
CT-AMT-011-03	<p>Ein Expertenpanel bewertete alle Hospitalisierungen aufgrund von Abdominalschmerzen bezüglich ihrer Einstufung als akute Pankreatitis. Die klinische Definition akuter Pankreatitis erfolgte anhand der Atlanta Klassifikation (Revision 2008) (Bollen et al. 2008), ob mit oder ohne zugrundeliegende chronische Pankreatitis. Sie erfordert 2 der 3 folgenden Merkmale:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Abdominalschmerzen, die auf akute Pankreatitis hinweisen, 2) Serum-Amylase und / oder Lipase-Aktivität, die mindestens 3 mal höher als die obere Grenze des Normalwerts liegt, und 3) charakteristische Befunde akuter Pankreatitis auf transabdominaler Ultrasonographie oder auf Contrast Enhanced Computed Tomography, das als das beste, universell verfügbar bildgebende Verfahren betrachtet wird.

Studie	Operationalisierung
	<p>Jedes Ereignis wurde von einer Expertenrunde einer der 4 Gruppen zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Bestätigte Pankreatitis B. Wahrscheinliche Pankreatitis C. Abdominalschmerzen D. 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 vor und nach der Behandlung mit AMT-011. Dabei war die Länge des Zeitraums nach der Behandlung patientenindividuell.</p>
CT-AMT-011-05	<p>Die klinische Definition von Pankreatitis anhand der diagnostischen Kriterien der Atlanta Klassifikation (Revision 2012) akuter Pankreatitis (Banks et al. 2013). Die Diagnose einer Pankreatitis erfordert 2 der 3 folgenden Merkmale:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Abdominalschmerzen, die auf akute Pankreatitis hinweisen, 2) Serum-Lipase oder Amylase-Aktivität, die mindestens 3 mal höher als die obere Grenze des Normalwerts liegt, und 3) charakteristische Befunde akuter Pankreatitis bei der Auswertung bildgebender Verfahren. <p>Jedes Ereignis wurde von einer Expertenrunde einer der 4 Gruppen zugeordnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Bestätigte Pankreatitis B. Wahrscheinliche Pankreatitis C. Abdominalschmerzen D. 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 vor und nach der Behandlung mit AMT-011. Dabei war die Länge des Zeitraums nach der Behandlung patientenindividuell.</p>

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2011, uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c, 2014d

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-31: Inzidenz der Pankreatitis in Studie CT-AMT-011-01 vor und nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec

Studie	Dosierung	Pankreatitis prä Behandlung		Pankreatitis post Behandlung	
		Anzahl der Ereignisse pro Jahr MW (SD)	Dauer seit der Behandlung	Anzahl der Ereignisse pro Jahr* MW	
Studie CT-AMT-011-01					
Gesamtpopulation (n=14)	alle	0,27 (0,18)	5 Jahre		0,07
Gruppe 1: n=2	3x10 ¹¹ gc/kg, ohne ISR	0,14 (0,15)	5 Jahre		0,00
Gruppe 2: n=4	3x10 ¹¹ gc/kg, mit ISR	0,33 (0,23)	5 Jahre		0,05
Gruppe 3: n=8	1x10 ¹² gc/kg, mit ISR	0,27 (0,17)	5 Jahre		0,13
Patienten im Label (n=6)	1x10 ¹² gc/kg, mit ISR	0,14	5 Jahre		0,10

*Mehrfache Einträge wurden als unterschiedliche Pankreatitis-Ereignisse gewertet, wenn das zugehörige Datum imputiert wurde. Wenn das Beginn- und End-Datum bekannt war, wurden sie als ein Ereignis gewertet, wenn sich das Beginn- und End-Datum überschneiden oder das zweite Ereignis am Tag nach dem Ende des ersten Ereignisses begann.

ISR: Immunsuppressionstherapie; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung;

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2009, uniQure biopharma B.V. 2014c, 2014e

Tabelle 4-32: Inzidenz der Pankreatitis in Studie CT-AMT-011-02 vor und nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec

Studie	Dosierung	Pankreatitis prä Behandlung		Pankreatitis post Behandlung		
		Anzahl der Pankreatitis-Ereignisse (n)	Anzahl der Ereignisse pro Jahr (MW)	Dauer seit der Behandlung	Anzahl der Pankreatitis-Ereignisse*	Anzahl der Ereignisse pro Jahr* (MW)
Studie CT-AMT-011-02						
Gesamtpopulation (n=5)	1x10 ¹² gc/kg, mit ISR	94	k.A.	39/52 Wochen	1	k.A.
Patienten im Label (n=3)	1x10 ¹² gc/kg, mit ISR	92	0,69	39/52 Wochen	1	0,33

*Mehrfache Einträge wurden als unterschiedliche Pankreatitis-Ereignisse gewertet, wenn das zugehörige Datum imputiert wurde. Wenn das Beginn- und End-Datum bekannt war, wurden sie als ein Ereignis gewertet, wenn sich das Beginn- und End-Datum überschneiden oder das zweite Ereignis am Tag nach dem Ende des ersten Ereignisses begann.

ISR: Immunsuppressionstherapie; MW: Mittelwert; k.A.: Keine Angabe; SD: Standardabweichung;

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014e

Tabelle 4-33 Inzidenz der Pankreatitis in Studie CT-AMT-010-01 vor und nach der Behandlung mit dem Vorläuferprodukt AMT-010

		Pankreatitis prä Behandlung	Pankreatitis post Behandlung	
Studie	Dosierung	Anzahl der Ereignisse pro Jahr MW (SD)	Dauer seit der Behandlung	Anzahl der Ereignisse pro Jahr* MW
Interventionsstudie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010				
Studie CT-AMT-010-01				
Gesamtpopulation (n=8)	AMT-010 alle	0,27 (0,22)	5 Jahre	0,20
Gruppe 1: n=4	AMT-010 1x10 ¹¹ gc/kg	0,29 (0,30)	5 Jahre	0,10
Gruppe 2: n=4	AMT-010 3x10 ¹¹ gc/kg	0,25 (0,14)	5 Jahre	0,32

*Mehrfache Einträge wurden als unterschiedliche Pankreatitis-Ereignisse gewertet, wenn das zugehörige Datum imputiert wurde. Wenn das Beginn- und End-Datum bekannt war, wurden sie als ein Ereignis gewertet, wenn sich das Beginn- und End-Datum überschneiden oder das zweite Ereignis am Tag nach dem Ende des ersten Ereignisses begann.

ISR: Immunsuppressionstherapie; MW: Mittelwert; k.A.: Keine Angabe; SD: Standardabweichung;

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2009, uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c, 2014e

In der Studie CT-AMT-011-01 wurden drei unterschiedliche Dosierungen von Alipogentiparvovec verwendet, von denen nur eine der zugelassenen entspricht. In der Gesamtpopulation sank die Rate der Pankreatitis-Ereignisse von 0,27 pro Jahr auf 0,07 pro Jahr (siehe Tabelle 4-31). In Tabelle 4-34 wird zusätzlich die Rate der Pankreatitis-Ereignisse pro Jahr für verschiedene Zeiträume vor und nach der Behandlung dargestellt. Dabei unterschieden sich die verschiedenen Behandlungsgruppen vor der Behandlung in der jeweiligen Rate numerisch: AMT-011-Dosierung 3x10¹¹ gc/kg (ohne ISR): 0,14; AMT-011-Dosierung 3x10¹¹ gc/kg (mit ISR): 0,33; zugelassene AMT-011-Dosierung 1x10¹² gc/kg (mit ISR): 0,27 (siehe Tabelle 4-31). Für die Zeit nach der Behandlung ist für einen Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren die Pankreatitis-Inzidenz erhoben worden, die sich ebenfalls numerisch zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet: AMT-011-Dosierung 3x10¹¹ gc/kg (ohne ISR): n=0; AMT-011-Dosierung 3x10¹¹ gc/kg (mit ISR): n=1 (entsprechend 0,05 Ereignisse pro Jahr); AMT-011-Dosierung 1x10¹² gc/kg (mit ISR): n=5 (entsprechend 0,13 Ereignisse pro Jahr) (siehe Tabelle 4-31). Es erhielten nur n=8 der Teilnehmer dieser Studie die zugelassene Dosierung. Bei den Patienten im Label (n=6) sind nach der Behandlung Pankreatitis-Ereignisse mit einer Rate von 0,10 Ereignissen pro Jahr aufgetreten (n=4) während sie im Zeitraum von der Geburt bis zur Gabe der Studienmedikation mit einer Rate von 0,14 Ereignissen pro Jahr auftraten.

In der Studie CT-AMT-011-02 wurde Alipogentiparvovec bei allen Teilnehmern in der zugelassenen Dosierung verwendet (n=5). In der Phase zwischen dem Screening für die Studie CT-AMT-011-02 und der Gabe der Studienmedikation traten bei einem Teilnehmer

(Patient im Label) zwei Pankreatitis-Ereignisse auf. Im Zeitraum vor der Behandlung war die Gesamtzahl der Pankreatitis-Ereignisse $n=94$. In der Nachbeobachtungszeit (teilnehmerindividuell 39 bzw. 52 Wochen) trat bei einem Teilnehmer ein Pankreatitis-Ereignis auf (siehe Tabelle 4-32). Bei den Patienten im Label ($n=3$) sind nach der Behandlung Pankreatitis-Ereignisse mit einer Rate von 0,33 Ereignissen pro Jahr aufgetreten ($n=1$), während sie im Zeitraum von der Geburt bis zur Gabe der Studienmedikation mit einer Rate von 0,69 Ereignissen pro Jahr auftraten. Bei der Bewertung dieses Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass für die Patienten im Label der überwiegende Anteil der Pankreatitis-Ereignisse vor der Behandlung aufgetreten ist und die Nachbeobachtungsphase mit bis zu 52 Wochen relativ kurz ist.

In der Studie CT-AMT-010-01 wurde das Vorläuferpräparat AMT-010 in den Dosierungen 1×10^{11} gc/kg und 3×10^{11} gc/kg gegeben, deren Ergebnisse ergänzend dargestellt werden. Es war nicht möglich, für die Teilnehmer dieser Studie zu bestätigen, dass bei diesen „schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind“. In der Gesamtpopulation dieser Studie sank die Rate der Pankreatitis-Ereignisse von 0,27 pro Jahr auf 0,20 pro Jahr, wobei sich dieses Ergebnis zwischen den beiden Gruppen numerisch und in der Richtung unterschied: AMT-010-Dosierung 1×10^{11} gc/kg: Rate der Pankreatitis-Ereignisse pro Jahr vor der Behandlung: 0,29, Rate der Pankreatitis-Ereignisse pro Jahr nach der Behandlung: 0,10; AMT-010-Dosierung 3×10^{11} gc/kg: Rate der Pankreatitis-Ereignisse pro Jahr vor der Behandlung: 0,25, Rate der Pankreatitis-Ereignisse pro Jahr nach der Behandlung: 0,32 (siehe Tabelle 4-33). Das Ergebnis in der Gruppe mit der höheren Dosierung wird dabei von einem Teilnehmer beeinflusst, der nach der Behandlung $n=4$ Pankreatitis-Ereignisse hatte. Da die Teilnehmer dieser Studie nicht Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung erhielten und eine Bestätigung des zugelassenen Anwendungsgebiets nicht möglich war, dienen die Ergebnisse dieser Studie lediglich als supportive Evidenz, da insgesamt nur 27 Patienten mit Alipogentiparvovec (in unterschiedlichen Dosierungen) und seinem Vorläufer AMT-010 behandelt wurden. In Tabelle 4-35 wird insbesondere für den Vergleich der Rate der Pankreatitis-Ereignisse pro Jahr der Zeitraum vor der Behandlung mit AMT-010 genauer betrachtet. Die Rate der Pankreatitis-Ereignisse pro Jahr für den Zeitraum ab der Behandlung mit Alipogentiparvovec bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (5 Jahre) ist gleich 0,2. Im Vergleich mit einem gleich langen Zeitraum vor der Behandlung mit einer Rate von 0,37 stellt dies eine Reduktion um ca. 46 % dar. Es fällt der relativ große Unterschied in der Rate der Pankreatitis-Ereignisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf. Dieser wird ganz stark von einem Patienten in Gruppe 2 verursacht, der nach der Behandlung mit AMT-010 vier Pankreatitis-Ereignisse aufweist.

Diese Ergebnisse deuten insgesamt darauf hin, dass nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec die Zahl der Pankreatitis-Episoden rückläufig ist.

Tabelle 4-34: Rate der Pankreatitis-Ereignisse vor und nach Behandlung in Studie CT-AMT-011-01 (alle Dosierungen)

Betrachteter Zeitraum	Mittelwert der Pankreatitis-Ereignisse pro Jahr*	
	Alle mit Alipogentiparvovec behandelten Patienten ¹ (n=14)	Mit Alipogentiparvovec behandelte Patienten, die nicht mit LCQ908 behandelt wurden ² (n=8) ²
<i>Prä-Dosierung</i>		
Von Geburt bis Einschluss in die Studie PREP-02	0,10	
Vom ersten Pankreatitis-Ereignis bis Einschluss in die Studie PREP-02	0,30	
Von Einschluss in die Studie PREP-02 bis zum Tag der Verabreichung der Studienmedikation	0,16	
<i>Nach der Dosierung</i>		
Nach der Verabreichung der Studienmedikation bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung	0,07	0,02
Von 3 Wochen nach der Verabreichung der Studienmedikation bis zur letzten Beobachtung der Langzeitnachbeobachtung	0,06	0,03

*Mehrfache Einträge wurden als unterschiedliche Pankreatitis-Ereignisse gewertet, wenn das zugehörige Datum imputiert wurde. Wenn das Beginn- und End-Datum bekannt war, wurden sie als ein Ereignis gewertet, wenn sich das Beginn- und End-Datum überschneiden oder das zweite Ereignis am Tag nach dem Ende des ersten Ereignisses begann.

Die Häufigkeit pro Jahr wurde berechnet durch die Division der gesamten Zahl der Pankreatitis-Ereignisse in der jeweiligen Zeitperiode durch die Zahl der Jahre in dieser Periode.

¹ Dies sind die Teilnehmer 01, 04, 06, 07, 08, 09,10,11,13,14,15,18,19 und 20.

² Dies sind die Teilnehmer 06, 07, 08 ,10, 13, 15, 18 und 19.

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014c

Tabelle 4-35: Zahl und Rate der Pankreatitis-Ereignisse vor und nach Behandlung in Studie CT-AMT-010-01

Gruppe	Dosierung (gc/kg)	Zahl/Rate der Pankreatitis-Ereignisse											
		Medizinische Vorgeschichte bis zum Screening von PREP-01			Screening von PREP-01 bis zur Gabe von AMT-010*			Von der Verabreichung der Studienmedikation der Studie CT-AMT-010-01 bis Ende der LTFU (5 Jahre)*			Spiegelung der Nachbeobachtungsdauer für die Vorbehandlungsphase		
		Jahre	n	Rate/Jahr	Jahre	n	Rate/Jahr	Jahre	n	Rate/Jahr	Jahre	n	Rate/Jahr
Gesamt	Alle	198	39	0,20	5,2	3	0,58	35,5	7	0,20	35,5	13	0,37
Kohorte 1	01E11	103,0	15	0,15	2,2	3	1,36	20,0	2	0,10	20,0	5	0,25
Kohorte 2	03E11	95,0	24	0,25	3,0	0	0,00	15,6	5	0,32	15,6	8	0,51

LTFU: Langzeitnachbeobachtungsphase; n: Zahl der Pankreatitis-Ereignisse während der angegebenen Periode
 Jahre: Zahl der Personenjahre in der Zeitperiode

* Während dieser Zeiträume wurden die Pankreatitis-Ereignisse prospektiv als UEs erfasst.

Quelle : uniQure biopharma B.V. 2014b

Um eine Auswertung der Pankreatitis-Ereignisse nach einheitlichen Diagnosekriterien zu ermöglichen, wurde eine retrospektive Datenreview-Studie (CT-AMT-011-03) durchgeführt. Auf dieser beruht auch die Zulassung von Alipogentiparvovec. Um einen längeren Nachbeobachtungszeitraum zu erhalten, wurde die Studie CT-AMT-011-05 durchgeführt, in der auch zusätzliche Patienten eingeschlossen wurden.

In den Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 bewertete ein Expertenpanel alle Ereignisse, die mit einer Hospitalisierung verbunden waren, ob sie einer der folgenden Kategorien zuzuordnen sind:

- bestätigte Pankreatitis
- wahrscheinliche Pankreatitis
- Abdominalschmerzen
- Andere (werden nicht weiter betrachtet)

In Studie CT-AMT-011-03 wird das Risiko für das Eintreten der beschriebenen Ereignisse vor und nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec untersucht (Tabelle 4-36). Für alle behandelten Teilnehmer der Studie sank das Risiko nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec, eine bestätigte oder wahrscheinliche Pankreatitis oder Abdominalschmerzen zu erleiden, im Vergleich zu einem Zeitraum von drei Jahren vor der Behandlung um 56 % (Hazard Ratio=0,44; 95 %-KI (0,28; 0,70], p-Wert 0,005). Betrachtet

man nur bestätigte oder wahrscheinliche Pankreatitis, so sinkt das Risiko um 62 % (Hazard Ratio=0,38; 95 %-KI [0,18; 0,80], p-Wert 0,0103). Für bestätigte Pankreatitis-Ereignisse ist das Risiko um 58 % reduziert (HR=0,42; 95 %-KI [0,16; 1,13], p-Wert 0,0872). Es wurden Sensitivitätsanalysen für unterschiedliche Zeiträume vor der Behandlung durchgeführt. Diese zeigen numerisch ähnliche Effektschätzer, wobei sich die Signifikanz des Effektes ändert. Insgesamt deuten die Ergebnisse dieser Studie auf eine Reduktion des Risikos für Pankreatitis-Ereignisse nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec hin.

Tabelle 4-36: Vergleich des Risikos von Ereignissen vor und nach der Behandlung unter Verwendung einer historischen Kontrolle über einen 3-Jahreszeitraum in Studie CT-AMT-011-03

	Vorbereitungsphase + 3 Jahre vor Studienbeginn
Betrachtete Ereignisse	Hazard Ratio (95% KI), p-Wert
Ereignisse bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis und Abdominalschmerzen	0,44 (0,28; 0,70); p=0,0005
Bestätigte und wahrscheinliche Pankreatitis-Ereignisse	0,38 (0,18; 0,80); p=0,0103
Bestätigte Pankreatitis-Ereignisse	0,42 (0,16; 1,13); p=0,0872

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2011

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4-37) ist die Einschätzung der Expertenbewertung zu den verschiedenen Ereignissen für die behandelten Teilnehmer der Studie CT-AMT-011-03 dargestellt. Es fällt auf, dass die Gesamtzahl der Ereignisse in allen Dosierungsgruppen nach der Behandlung deutlich niedriger ist. Dies ist sicherlich auch durch den deutlich kürzeren Zeitraum nach der Behandlung zu erklären. Dieser Befund gilt auch für die Patienten im Label.

Tabelle 4-37: Anzahl der Ereignisse vor und nach der Behandlung auf Basis der Expertenbewertung der Studie CT-AMT-011-03

Studie/ Popula- tion	Bewertetes Ereignis									
	Vor der Behandlung					Nach der Behandlung				
	Pankreatitis		Abdominal schmerzen	An- dere	Ge- samt	Pankreatitis		Abdominal schmerzen	An- dere	Ge- samt
Bestä- tigt	Wahr- schein- lich	Bestä- tigt				Wahr- schein- lich				
Alle behandelten Teilnehmer										
<i>Alle Dosierungen</i>										
n=17	73	32	153	87	345	4	1	3	1	9
Teilnehmer aus Studie CT-AMT-011-01										
<i>Dosierung 3 x 10¹¹ gc/kg ohne Immunsuppression</i>										
n=2	5	0	3	4	12	0	0	0	1	1
<i>Dosierung 3 x 10¹¹ gc/kg mit Immunsuppression</i>										
n=4	10	9	26	9	54	1	0	0	0	1
<i>Dosierung 1 x 10¹² gc/kg mit Immunsuppression</i>										
n=6	24	9	22	21	76	2	0	1	0	3
Teilnehmer aus Studie CT-AMT-011-02										
<i>Dosierung 1 x 10¹² gc/kg mit Immunsuppression</i>										
n=5	34	14	102	53	203	1	1	2	0	4
Patienten im Label (Dosierung 1 x 10¹² gc/kg mit Immunsuppression)										
n=8	56	23	123	71	273	3	1	3	0	7

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2011

Für die Patienten im Label ist das Verhältnis der Raten der Ereignisse nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec im Vergleich zu einem gleich langen Zeitraum vor der Behandlung <1, der Effekt ist allerdings statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-38).

Tabelle 4-38: Analyse der Ereignisraten in Studie CT-AMT-011-03 für Patienten im Label

Zeitraum vor der Behandlung	Ereignisdatensatz	Patienten im Label (n=8) (Dosierung 1 x 10 ¹² gc/kg mit Immunsuppression)
		Ratenverhältnis (95 %-KI)
Identisch mit der Nachbehandlungszeit	D, P, A \geq 7	0,33 (0,11; 1,03)
Identisch mit der Nachbehandlungszeit	D, P, A \geq 3	0,40 (0,16; 1,03)
Identisch mit der Nachbehandlungszeit	D, P	0,40 (0,13; 1,28)
Identisch mit der Nachbehandlungszeit	D	0,50 (0,13; 2,00)

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

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014e

In Studie CT-AMT-011-05 wurde der Nachbeobachtungszeitraum gegenüber der Studie CT-AMT-011-03 erweitert. Zusätzlich wurden auch Teilnehmer der Studie CT-AMT-010-01 eingeschlossen.

In Tabelle 4-39 wird die Anzahl der Pankreatitis-Ereignisse vor und nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec oder seinem Vorläuferprodukt AMT-010 für verschiedene Patientengruppen dargestellt.

Betrachtet man Fälle von bestätigter Pankreatitis, so fällt auf, dass diese zum größten Teil vor der Behandlung mit AMT-011 oder AMT-010 aufgetreten sind: Alle behandelten Patienten: 78/91 (85,7 %) vor der Behandlung; mit AMT-011 behandelt: 75/86 (82,6 %) vor der Behandlung; mit AMT-010 behandelt: 3/5 (60,0 %) vor der Behandlung. Ähnliche Muster beobachtet man auch für wahrscheinliche Pankreatitis-Ereignisse, Abdominalschmerzen und andere Ereignisse. Dieser Befund wird auch für die Patienten im Label bestätigt (Tabelle 4-40). Im Allgemeinen ist die überwiegende Zahl der Ereignisse, für die ein Schweregrad festgestellt wurde, von „milder“ Ausprägung (Tabelle 4-40). Lediglich für Pankreatitis ist der Anteil „schwerer“ Ereignisse höher (11,1 %).

Tabelle 4-39: Anzahl der Ereignisse vor und nach der Behandlung auf Basis der Expertenbewertung der Studie CT-AMT-011-05

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

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014d

Tabelle 4-40: Anzahl der Ereignisse vor und nach der Behandlung auf Basis der Expertenbewertung der Studie CT-AMT-011-05 für Patienten im Label

	Patienten im Label (n=9)
	Gesamtzahl der Ereignisse
Gesamtzahl der Ereignisse	298
Schweregrad „mild“	124
Schweregrad „moderat“	1
Schweregrad „schwer“	8
Schweregrad „nicht festgelegt“	165
Anzahl der Personen (%)	9 (100 %)
Zahl vor der Behandlung	277
Zahl nach der Behandlung	21
	Bestätigte akute Pankreatitis
Gesamtzahl der Ereignisse	63
Schweregrad „mild“	54
Schweregrad „moderat“	1
Schweregrad „schwer“	7
Schweregrad „nicht festgelegt“	1
Anzahl der Personen (%)	9 (100 %)
Zahl vor der Behandlung	57
Zahl nach der Behandlung	6
	Wahrscheinliche akute Pankreatitis
Gesamtzahl der Ereignisse	30
Schweregrad „mild“	29
Schweregrad „moderat“	0
Schweregrad „schwer“	0
Schweregrad „nicht festgelegt“	1
Anzahl der Personen (%)	7 (77,8 %)
Zahl vor der Behandlung	24
Zahl nach der Behandlung	6

	Abdominalschmerzen
Gesamtzahl der Ereignisse	129
Schweregrad „mild“	38
Schweregrad „moderat“	0
Schweregrad „schwer“	0
Schweregrad „nicht festgelegt“	91
Anzahl der Personen (%)	8 (88,9 %)
Zahl vor der Behandlung	123
Zahl nach der Behandlung	6
	Andere
Gesamtzahl der Ereignisse	76
Schweregrad „mild“	3
Schweregrad „moderat“	0
Schweregrad „schwer“	1
Schweregrad „nicht festgelegt“	72
Anzahl der Personen (%)	9 (100 %)
Zahl vor der Behandlung	73
Zahl nach der Behandlung	3

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014e

Für Analysen der Wirksamkeit erfolgte eine Einteilung der Ereignisse entsprechend der folgenden Klassifikation:

Primärer Ereignisdatensatz für Analysen der Wirksamkeit:

- a) Bestätigte akute Pankreatitis, wahrscheinliche akute Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit mindestens siebentägiger Hospitalisierung

Sekundäre Ereignisdatensätze für Analysen der Wirksamkeit:

- b) Bestätigte akute Pankreatitis, wahrscheinliche akute Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit mindestens dreitägiger Hospitalisierung
- c) Bestätigte akute Pankreatitis und wahrscheinliche akute Pankreatitis
- d) Bestätigte akute Pankreatitis

Nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec (AMT-011) ist die Rate der Ereignisse im Vergleich zu einem gleich langen Zeitraum vor der Behandlung um zwischen 34 % und 43 % reduziert. Dieser Effekt ist für den Endpunkt „Bestätigte akute Pankreatitis, wahrscheinliche akute Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit mindestens dreitägiger Hospitalisierung“ signifikant (Ratenverhältnis=0,57; 95 %-KI (0,33; 0,97)) (siehe Tabelle 4-41). Für Studienteilnehmer, die mit dem Vorläuferpräparat AMT-010 behandelt wurden, kann eine numerische Reduktion der Fälle bestätigter Pankreatitis festgestellt werden (siehe Tabelle 4-41).

Tabelle 4-41: Analyse der Ereignisraten (gesamt) in Studie CT-AMT-011-05

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

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

* primäre Analyse

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014d

Für die Patienten im Label (n=9) sank die Zahl und die Rate der Ereignisse nach der Behandlung gegenüber einem gleichlangen Zeitraum vor der Behandlung (Tabelle 4-42). So sank die Rate von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit mindestens siebentägiger bzw. dreitägiger Hospitalisierung von 0,66 bzw. 0,73 auf in beiden Fällen 0,34, was einem Ratenverhältnis (95 %-KI) von 0,52 (0,27; 0,99) bzw. 0,47 (0,25; 0,88) entspricht. Damit ergibt sich eine signifikante Reduktion dieser Ereignisse. Betrachtet man nur Fälle bestätigter Pankreatitis oder Fälle bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis, kann kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden (siehe Tabelle 4-42).

Tabelle 4-42: Zahl und Rate der Pankreatitis-Ereignisse vor und nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec in Studie CT-AMT-011-05 für Studienteilnehmer, die die zugelassene Dosierung erhalten haben und die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebiets erfüllen

Ereignisse	Patienten- jahre	Vor der Behandlung		Nach der Behandlung		Vergleich nach mit vor der Behandlung
		Zahl der Ereignisse	Rate (Ereignisse pro Jahr)	Zahl der Ereignisse	Rate (Ereignisse pro Jahr)	Ratenverhältnis (95 %-KI)
<u>Zeitraum vor der Behandlung identisch mit der Nachbehandlungszeit</u>						
Patienten im Label ($n=9$)						
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)

D: Bestätigte akute Pankreatitis; P: wahrscheinliche akute Pankreatitis; $A \geq 7$: Abdominalschmerzen mit mindestens siebentägiger Hospitalisierung, $A \geq 3$: Abdominalschmerzen mit mindestens dreitägiger Hospitalisierung;

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014e

Für den Endpunkt „Pankreatitis“ wird auf Basis der beiden retrospektiven Datenreview-Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 für die Gesamtpopulation der mit Alipogentiparvovec behandelten Patienten eine signifikante Reduktion nachgewiesen. Dies gilt auch für die Patienten, die die zugelassene Dosierung erhalten haben und die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen (Patienten im Label). Damit wurde sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Patienten im Label eine relevante Verminderung schwerwiegender Krankheitsfolgen nachgewiesen.

Dieses Resultat wird durch die deskriptiven Auswertungen der Interventionsstudien unterstützt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Hospitalisierung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Hospitalisierung - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Interventionsstudie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010	
CT-AMT-010-01	Es sind keine vollständigen Informationen zu Hospitalisierungen vor dem Einschluss in die Studie verfügbar. Hospitalisierungen wurden nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Hospitalisierungsereignisse werden bei der Darstellung der unerwünschten Ereignisse aufgeführt.
Interventionsstudie mit dem Alipogentiparvovec (AMT-011)	
CT-AMT-011-01	Es sind keine vollständigen Informationen zu Hospitalisierungen vor dem Einschluss in die Studie verfügbar. Hospitalisierungen wurden nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Hospitalisierungsereignisse wurden bei der Darstellung der unerwünschten Ereignisse aufgeführt.
CT-AMT-011-02	Es sind keine vollständigen Informationen zu Hospitalisierungen vor dem Einschluss in die Studie verfügbar. Hospitalisierungen wurden nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Hospitalisierungsereignisse wurden bei der Darstellung der unerwünschten Ereignisse aufgeführt.
Retrospektive Datenreviews	
CT-AMT-011-03	Hospitalisierungen wurden als eigenständiger Endpunkt betrachtet. Es wurde die Anzahl der Patienten mit Krankenhausaufenthalten erfasst. Zusätzlich wurde die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (in Tagen) (operationalisiert als die gesamte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus geteilt durch die Anzahl der Patienten) berichtet. Zusätzlich wurde die Anzahl und die mediane Dauer von Aufenthalten auf der Intensivstation (ICU) erfasst.
CT-AMT-011-05	Hospitalisierungen wurden als eigenständiger Endpunkt betrachtet. Es wurde die Anzahl der Patienten mit Krankenhausaufenthalten erfasst. Zusätzlich wurde die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (in Tagen) (operationalisiert als die gesamte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus geteilt durch die Anzahl der Patienten) berichtet. Zusätzlich wurde die Anzahl und die mediane Dauer von Aufenthalten auf der ICU erfasst.

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2011, uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c, 2014d

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec und AMT-010 keine vollständigen Informationen zu Hospitalisierungen vor dem Einschluss in die Studie (ggf. Vorbereitungsstudie) berichtet werden, werden diese Studien für den Endpunkt „Hospitalisierungen“ nicht zum Nachweis des Zusatznutzens von Alipogentiparvovec herangezogen.

In Studie CT-AMT-011-03 sinkt nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec sowohl die Anzahl der Patienten mit einer Hospitalisierung als auch die mediane Dauer der Hospitalisierung gegenüber dem Zeitraum vor der Behandlung (siehe Tabelle 4-44).

Tabelle 4-44: Anzahl und Dauer der Hospitalisierung in Studie CT-AMT-011-03 für mit Alipogentiparvovec behandelte Studienteilnehmer

Ereignis	Endpunkt	Vor Behandlung mit AMT-011 (N=17)	Nach Behandlung mit AMT-011 (N=17)
Bestätigte Pankreatitis	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung	14	3
	Mediane (min-max) Dauer der Hospitalisierung	28,0 (0-1119)	0,0 (0-19)
wahrscheinliche Pankreatitis	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung	8	1
	Mediane (min-max) Dauer der Hospitalisierung	0,0 (0-96)	0,0 (0-4)
Abdominalschmerzen	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung	10	1
	Mediane (min-max) Dauer der Hospitalisierung	3,0 (0-367)	0,0 (0-5)
Andere	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung	13	0
	Mediane (min-max) Dauer der Hospitalisierung	12,0 (0-95)	0,0 (0-0)

Für Teilnehmer ohne Ereignis wird die Hospitalisierungsdauer auf 0 Tage gesetzt;

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2009

Vor der Behandlung mit Alipogentiparvovec benötigte die Hälfte der Patienten, die aufgrund einer bestätigten Pankreatitis hospitalisiert waren, einen Aufenthalt in der Intensivstation (ICU). Der überwiegende Teil der ICU-Aufenthalte wurde durch eine bestätigte Pankreatitis ausgelöst.

Tabelle 4-45: Anzahl und Dauer der Aufenthalte in der Intensivstation in Studie CT-AMT-011-03 für mit AMT-011 behandelte Studienteilnehmer

Ereignis	Endpunkt	Vor Behandlung mit AMT-011 (N=17)	Nach Behandlung mit AMT-011 (N=17)
Bestätigte Pankreatitis	Anzahl der Teilnehmer mit Aufenthalt in der ICU	7	0
	Mediane (min-max) Aufenthaltsdauer	0,0 (0-35)	0,0 (0-0)
wahrscheinliche Pankreatitis	Anzahl der Teilnehmer mit Aufenthalt in der ICU	2	0
	Mediane (min-max) Aufenthaltsdauer	0,0 (0-3)	0,0 (0-0)

Abdominalschmerzen	Anzahl der Teilnehmer mit Aufenthalt in der ICU	3	0
	Mediane (min-max) Aufenthaltsdauer	0,0 (0-5)	0,0 (0-0)
Andere	Anzahl der Teilnehmer mit Aufenthalt in der ICU	2	0
	Mediane (min-max) Aufenthaltsdauer	0,0 (0-4)	0,0 (0-0)

ICU: Intensivstation; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Für Teilnehmer ohne Ereignis wird die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation auf 0 Tage gesetzt

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2009

Wie auch für die gesamte Studienpopulation in Studie CT-AMT-011-03 sinkt auch für die Patienten, die die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen und die zugelassene Dosierung erhalten haben (Patienten im Label) nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec sowohl die Anzahl der Patienten mit einer Hospitalisierung als auch die mediane Dauer der Hospitalisierung gegenüber dem Zeitraum vor der Behandlung. So hatten alle Patienten im Label vor der Behandlung eine Hospitalisierung wegen bestätigter Pankreatitis, nach der Behandlung nur noch 2 (25 %) (Tabelle 4-46).

Tabelle 4-46: Anzahl und Dauer der Hospitalisierung in Studie CT-AMT-011-03 für Patienten im Label

Ereignis	Endpunkt	Patienten im Label (n=8)	
		Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
Bestätigte Pankreatitis	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung	8 (100 %)	2 (25 %)
	Mediane (min-max) Dauer der Hospitalisierung	50,5 (26-232)	0,0 (0-21)
wahrscheinliche Pankreatitis	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung	6 (75 %)	1 (12,5 %)
	Mediane (min-max) Dauer der Hospitalisierung	5,0 (0-104)	0,0 (0-5)
Abdominalschmerzen	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung	6 (75 %)	1 (12,5 %)
	Mediane (min-max) Dauer der Hospitalisierung	6,5 (0-423)	0,0 (0-7)
Andere	Anzahl der Teilnehmer mit Hospitalisierung	7 (87,5 %)	0 (0 %)
	Mediane (min-max) Dauer der Hospitalisierung	21,0 (0-119)	0,0 (0-0)

Für Teilnehmer ohne Ereignis wird die Hospitalisierungsdauer auf 0 Tage gesetzt

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014e

Von den Patienten, die die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllten und die zugelassene Dosierung erhalten haben (Patienten im Label), benötigten vor der Behandlung mit

Alipogentiparvovec drei Patienten einen Aufenthalt auf der Intensivstation, die aufgrund einer bestätigten Pankreatitis hospitalisiert waren. Außerdem war ein Aufenthalt auf der Intensivstation notwendig für einen Patienten mit einer Hospitalisierung wegen Abdominalschmerzen und einen weiteren mit Hospitalisierung aus einem anderen Grund. Nach der Behandlung war kein Aufenthalt auf der Intensivstation notwendig (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-47: Anzahl und Dauer der Aufenthalte in der Intensivstation in Studie CT-AMT-011-03 für Patienten im Label

Ereignis	Endpunkt	Patienten im Label (n=8)	
		Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
Bestätigte Pankreatitis	Anzahl der Teilnehmer mit Aufenthalt in der ICU	3 (37,5 %)	0 (0 %)
	Mediane (min-max) Aufenthaltsdauer	0,0 (0-11)	0,0 (0-0)
wahrscheinliche Pankreatitis	Anzahl der Teilnehmer mit Aufenthalt in der ICU	0 (0 %)	0 (0 %)
	Mediane (min-max) Aufenthaltsdauer	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)
Abdominalschmerzen	Anzahl der Teilnehmer mit Aufenthalt in der ICU	1 (12,5 %)	0 (0 %)
	Mediane (min-max) Aufenthaltsdauer	0,0 (0-3)	0,0 (0-0)
Andere	Anzahl der Teilnehmer mit Aufenthalt in der ICU	1 (12,5 %)	0 (0 %)
	Mediane (min-max) Aufenthaltsdauer	0,0 (0-5)	0,0 (0-0)

ICU: Intensivstation

Für Teilnehmer ohne Ereignis wird die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation auf 0 Tage gesetzt

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014e

In Studie CT-AMT-011-05 sinkt nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec die Anzahl der Patienten mit einer Hospitalisierung und die mittlere Dauer der Hospitalisierung gegenüber dem Zeitraum vor der Behandlung (siehe Tabelle 4-48). Dies gilt nicht für Studienteilnehmer, die mit dem Vorläuferprodukt AMT-010 behandelt wurden.

Tabelle 4-48: Anzahl und Dauer der Hospitalisierung aufgrund von LPLD in Studie CT-AMT-011-05

		Mit AMT-011 behandelt (n=19)		Mit AMT-010 behandelt (n=5)		Alle behandelten (n=24)	
		Vor der Behandlung	Nach der Behandlung	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
Bestätigte Pankreatitis	Anzahl mit Ereignis	16 (84,2 %)	6 (31,6 %)	1 (20,0 %)	2 (40,0 %)	17 (70,8 %)	8 (33,3 %)
	Dauer: MW (SD)	45,5 (58,38)	3,9 (7,70)	4,6 (10,29)	4,2 (6,94)	37,0 (54,54)	4,0 (7,40)
Wahrscheinliche Pankreatitis	Anzahl mit Ereignis	9 (47,4 %)	2 (10,5 %)	0 (0 %)	2 (40,0 %)	9 (37,5 %)	4 (16,7 %)
	Dauer: MW (SD)	13,6 (27,10)	4,2 (17,18)	0,0 (0,00)	1,0 (2,24)	10,8 (24,62)	3,5 (15,29)
Abdominalschmerzen	Anzahl mit Ereignis	10 (52,6 %)	3 (15,8 %)	1 (20 %)	2 (40 %)	11 (45,8 %)	5 (20,8 %)
	Dauer: MW (SD)	42,5 (102,01)	1,4 (3,96)	0,0 (0,00)	1,4 (1,95)	33,6 (91,95)	1,4 (3,60)
Andere	Anzahl mit Ereignis	14 (73,7 %)	1 (5,3 %)	2 (40 %)	0 (0 %)	16 (66,7 %)	1 (4,2 %)
	Dauer: MW (SD)	25,1 (33,13)	0,4 (1,61)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	19,8 (31,10)	0,3 (1,43)

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014d

Die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Aufenthalt auf der Intensivstation wird in Tabelle 4-49 dargestellt. Bei Studienteilnehmern, die mit Alipogentiparvovec (AMT-011) behandelt wurden, waren über alle Ereigniskategorien hinweg nach der Behandlung weniger und kürzere ICU-Aufenthalte notwendig als vor der Behandlung. Insgesamt gab es nach der Behandlung nur noch einen Aufenthalt auf der ICU (ein Teilnehmer mit bestätigter akuter Pankreatitis, mit AMT-011 behandelt). In der Gruppe der Teilnehmer, die mit AMT-010 behandelt wurden, hatte insgesamt nur ein Teilnehmer vor der Behandlung einen ICU-Aufenthalt (aufgrund eines „anderen“ Ereignisses).

Tabelle 4-49: Anzahl und Dauer der Aufenthalte auf der Intensivstation aufgrund von LPLD in Studie CT-AMT-011-05

		Mit AMT-011 behandelt (n=19)		Mit AMT-010 behandelt (n=5)		Alle behandelten (n=24)	
		Vor der Behandlung	Nach der Behandlung	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
Bestätigte Pankreatitis	Anzahl mit Ereignis	8 (42,1 %)	1 (5,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	8 (33,3 %)	1 (4,2 %)
	Dauer: MW (SD)	545 (10,09)	0,2 (0,69)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	4,3 (9,20)	0,1 (0,61)
Wahrscheinliche Pankreatitis	Anzahl mit Ereignis	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (8,3 %)	0 (0,0 %)
	Dauer: MW (SD)	0,2 (0,92)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,2 (0,82)	0,0 (0,00)
Abdominalschmerzen	Anzahl mit Ereignis	3 (15,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (12,5 %)	0 (0,0 %)
	Dauer: MW (SD)	0,5 (1,71)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,4 (1,53)	0,0 (0,00)
Andere	Anzahl mit Ereignis	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)	1 (20 %)	0 (0 %)	3 (12,5 %)	0 (0,0 %)
	Dauer: MW (SD)	0,5 (1,43)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,4 (1,28)	0,0 (0,00)

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014d

Die Patienten im Label hatten vor der Behandlung mit Alipogentiparvovec Hospitalisierungen wegen bestätigter Pankreatitis, die überwiegende Zahl der Patienten auch aufgrund von wahrscheinlicher Pankreatitis, Abdominalschmerzen und aufgrund anderer Ursachen. Nach der Behandlung hatten nur noch 44,4 % der Patienten eine Hospitalisierung aufgrund von bestätigter Pankreatitis. Auch die Dauer der Krankenhausaufenthalte sank. Die Zahl und die Dauer von Hospitalisierungen wegen wahrscheinlicher Pankreatitis, Abdominalschmerzen und aufgrund anderer Ursachen sank ebenfalls (siehe Tabelle 4-50).

Tabelle 4-50: Anzahl und Dauer der Hospitalisierungen aufgrund von LPLD in Studie CT-AMT-011-05 bei Patienten im Label

		Patienten im Label (n=9)	
		Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
Bestätigte Pankreatitis	Anzahl mit Ereignis	9 (100 %)	4 (44,4 %)
	Dauer: Median (Min-Max)	34,0 (3-232)	0,0 (0-28)
Wahrscheinliche Pankreatitis	Anzahl mit Ereignis	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)
	Dauer: Median (Min-Max)	4,0 (0-104)	0,0 (0-75)
Abdominalschmerzen	Anzahl mit Ereignis	6 (66,7 %)	2 (22,2 %)
	Dauer: Median (Min-Max)	5,0 (0-423)	0,0 (0-14)
Andere	Anzahl mit Ereignis	7 (77,7 %)	1 (11,1 %)
	Dauer: Median (Min-Max)	18,0 (0-119)	0,0 (0-7)

Für Teilnehmer ohne Ereignis wird die Hospitalisierungsdauer auf 0 Tage gesetzt

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014e

Während auch für die Patienten im Label vor der Behandlung Aufenthalte auf der ICU notwendig waren, bestand diese Notwendigkeit nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec nicht mehr (siehe Tabelle 4-51).

Tabelle 4-51: Anzahl und Dauer der Aufenthalte auf der Intensivstation aufgrund von LPLD in Studie CT-AMT-011-05 bei Patienten im Label

		Patienten im Label (n=9)	
		Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
Bestätigte Pankreatitis	Anzahl mit Ereignis	3 (33,3 %)	0 (0,0 %)
	Dauer: Median (Min-Max)	0,0 (0-11)	0,0 (0-0)
Wahrscheinliche Pankreatitis	Anzahl mit Ereignis	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
	Dauer: Median (Min-Max)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)

		Patienten im Label (n=9)	
		Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
Abdominalschmerzen	Anzahl mit Ereignis	1 (11,1 %)	0 (0,0 %)
	Dauer: Median (Min-Max)	0,0 (0-3)	0,0 (0-0)
Andere	Anzahl mit Ereignis	1 (11,1 %)	0 (0,0 %)
	Dauer: Median (Min-Max)	0,0 (0-5)	0,0 (0-0)

Für Teilnehmer ohne Ereignis wird die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation auf 0 Tage gesetzt

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014e

Alipogentiparvovec zeigt für die Gesamtpopulation einen Zusatznutzen für den Endpunkt „Hospitalisierung“. Nach der Behandlung waren die Anzahl und die durchschnittliche Dauer der Hospitalisierung sowie die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung reduziert. Dies stellt eine relevante Verminderung schwerwiegender Krankheitsfolgen für die Patienten dar. Für Patienten, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung erhalten haben und die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllten (Patienten im Label), sanken die Zahl und die Dauer der Hospitalisierungen ebenfalls. Für Patienten im Label bestand nach der Behandlung keine Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung aufgrund von LPLD. Damit kann auch in der Zielpopulation eine relevante Verminderung schwerwiegender Krankheitsfolgen festgestellt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3 Gesamte unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Gesamte unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Interventionsstudie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010	
CT-AMT-010-01	<p>Jedes Ereignis während der Studie wurde als unerwünschtes Ereignis (UE) definiert, unabhängig von einem Zusammenhang mit AMT-010 oder dem Injektionsverfahren. Die Kodierung erfolgte mit MedDRA Version 14.0. Bevorzugte Begriffe (<i>preferred terms</i>) wurden nach Organklassen gruppiert. Art und Inzidenz aller UE wurden nach Gruppen mit gleicher Dosierung aufgelistet.</p> <p>Die Anzahl sowie der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem UE wurden für jede Gruppen mit gleicher Dosierung zusammengefasst. Dabei wurden Patienten je bevorzugtem Begriff nur einfach gewertet. Für die Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad und kausalem Zusammenhang mit der Medikation wurden Patienten je bevorzugtem Begriff nur einfach gewertet, wobei jeweils das schwerste Ereignis und das Ereignis mit dem höchsten kausalen Zusammenhang mit der Medikation verwendet wurden.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) [ICH Guideline (E6) für GCP, 1996] ist jedes medizinische 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>Die Anzahl sowie der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem SUE wurden für jede Gruppe mit gleicher Dosierung zusammengefasst. Dabei werden Todesfälle als eigene Kategorie dargestellt.</p> <p>Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz von Studienabbrüchen aufgrund von UE dargestellt, wie sie im Studienbericht erfasst werden.</p>
Interventionsstudie mit Alipogentiparvovec	
CT-AMT-011-01	<p>Jedes Ereignis während der Studie (ab der Baseline Screening-Visite Woche -3) wurde als UE definiert, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang. Bevorzugte Begriffe wurden nach Organklassen gruppiert. Art und Inzidenz aller UE wurden nach Gruppen mit gleicher Dosierung aufgelistet.</p> <p>Als <i>Treatment emergent adverse events</i> (TEAEs) wurden alle UE definiert, die am Tag der Gabe von Alipogentiparvovec oder danach auftraten, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang.</p> <p>Die Anzahl sowie der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem UE während der zwölfwöchigen Hauptstudienphase bzw. während der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtungsphase wurden zusammengefasst. Dabei wurden Patienten je bevorzugtem Begriff nur einfach gewertet. Für die Zusammenfassung UE nach Schweregrad und kausalem Zusammenhang mit der Medikation wurden Patienten je bevorzugtem Begriff nur einfach gewertet, wobei jeweils das schwerste Ereignis und das Ereignis mit dem höchsten kausalen Zusammenhang mit der Medikation verwendet wurden.</p>

	<p>Ein SUE [ICH Guideline (E6) für GCP, 1996] ist jedes medizinische 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>SUE waren operationalisiert als Anzahl sowie Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem SUE während der zwölfwöchigen Hauptphase der Studie bzw. während der fünfjährigen Langzeitnachsbeobachtungsphase. Dabei werden Todesfälle als eigene Kategorie dargestellt.</p> <p>Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz von Studienabbrüchen aufgrund von UE dargestellt, wie sie im Studienbericht erfasst werden.</p>
<p>CT-AMT-011-02</p>	<p>Unabhängig von der Kausalität wurde ein während der Studie entstehendes Ereignis als unerwünschtes Ereignis definiert. Die Kodierung erfolgte mit MedDRA Version 14.0. Preferred Terms wurden nach Organklassen gruppiert.</p> <p>UEs wurden in 3 Gruppen aufgeteilt;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse, die vor der Einnahme von Alipogentiparvovec vorkamen, • Ereignisse, die nach der Einnahme von Alipogentiparvovec, aber vor Eintritt der Verlängerungsstudie, erstmalig auftreten oder eine Verschlechterung hervorrufen, • Ereignisse, die nach dem Eintritt der Verlängerungsstudie begonnen oder sich verschlechtert haben. <p>Die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen sowie die Gesamtanzahl der schweren UEs wurden vor und nach der Gabe von Alipogentiparvovec gesammelt. Die UEs wurden nach Intensität, Prozedere der Verabreichung und LPLD aufgelistet. Wenn sich bei einem Patienten mehr als ein UE zeigte, wurde der Patient für jede Systemorganklasse und für jeden Preferred Term einfach gewertet.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [ICH Guideline (E6) für GCP, 1996] ist jedes medizinische 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>Die Anzahl sowie der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einem SUE wurden dargestellt. Todesfälle werden als eigene Kategorie dargestellt.</p> <p>Zusätzlich werden die Anzahl und der Prozentsatz von Studienabbrüchen aufgrund von UE dargestellt, wie sie im Studienbericht erfasst werden.</p>
<p>Retrospektive Datenreviews</p>	
<p>CT-AMT-011-03</p>	<p>Nicht erhoben.</p>
<p>CT-AMT-011-05</p>	<p>Es wurden Informationen zu allen Ereignissen oder Hospitalisierungen (andere Ereignisse als mit akuten Abdominalschmerzen) erfasst, die als SUE eingeschätzt werden können, die nach der letzten Visite in den Studien CT-AMT-010-01, PREP02, CT-AMT-011-01 and CT-AMT-011-02 eingetreten sind. Hospitalisierungseignisse wurden nur in der Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen.</p>

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2011; uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c, 2014d

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Während der Hauptstudienphase (12 bzw. 14 Wochen) hatten die Teilnehmer in beiden Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02) mindestens ein UE. Die Ergebnisse nach Systemorganklassen für die Hauptstudienphase sind in Tabelle 4-53 für Studie CT-AMT-011-01 und in Tabelle 4-56 für Studie CT-AMT-011-02 dargestellt. Die UE nach Systemorganklassen in der Gesamtstudie werden für Studie CT-AMT-011-01 in Tabelle 4-54 dargestellt. Dabei hatten in der Langzeitnachbeobachtung über fünf Jahre in dieser Studie alle Studienteilnehmer mindestens ein UE. Demgegenüber hatten während der Erweiterungsphase (Woche 26 bis 52) der Studie CT-AMT-011-02 nur vier der fünf Teilnehmer mindestens ein UE (Tabelle 4-57). Während der Hauptstudienphase von 12 Wochen hatten zwei Teilnehmer der Studie CT-AMT-011-01 jeweils ein SUE. Während der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtung traten bei fünf Teilnehmern insgesamt elf SUE auf. Bereinigt man diese Ereignisse um Pankreatitis- und Hospitalisierungs-Episoden, hatte in der Hauptstudienphase ein Teilnehmer ein SUE, in der Langzeitnachbeobachtungsphase vier Teilnehmer sieben SUE (siehe Tabelle 4-55). Während der Nachbeobachtungsphase trat ein Todesfall auf. Die Todesursache war Herz-Kreislauf-Stillstand ca. 26 Monate nach der Gabe von Alipogentiparvovec. Es wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt (siehe Tabelle 4-55). In der Hauptstudienphase von 14 Wochen der Studie CT-AMT-011-02 hatten drei Teilnehmer jeweils ein SUE (keine Pankreatitis oder Hospitalisierung). In der Erweiterungsphase (bis Woche 52) traten bei drei Teilnehmern insgesamt vier SUE (ein Fall von Pankreatitis) auf (siehe Tabelle 4-58). In dieser Studie kam es nicht zu Todesfällen. Im retrospektiven Datenreview der Studie CT-AMT-011-03 erfolgte keine Erfassung von UE. In der retrospektiven Datenreview Studie CT-AMT-011-05 erfolgte lediglich die Erfassung von SUE, die nicht bereits für die Interventionsstudien erfasst wurden. Insgesamt wurden n=9 SUE erfasst.

UE in der Interventionsstudie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010 werden ergänzend dargestellt. In dieser Studie hatten ebenfalls alle Studienteilnehmer in der Hauptstudienphase von 12 Wochen (siehe Tabelle 4-59) und über den gesamten Studienverlauf über insgesamt fünf Jahre (siehe Tabelle 4-60) mindestens ein UE. In dieser Studie traten während der zwölfwöchigen Hauptstudienphase keine SUE auf, in der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtungsphase traten bei sieben der acht Studienteilnehmer insgesamt 25 SUE auf (siehe Tabelle 4-61). Ein Teilnehmer ist verstorben. Die Todesursache war metastasierter Lungenkrebs bei einem starken Raucher ca. 40 Monate nach der Gabe von AMT-010. Es wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt (siehe Tabelle 4-61).

Tabelle 4-53: UE nach MedDRA-Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-01 (Hauptstudie bis 12 Wochen nach der Behandlung)

	Gesamt (N=14)	Gruppe 1 (N=2) 3 x 10¹¹ gc/kg	Gruppe 2 (N=4) 3 x 10¹¹ gc/kg +ISR	Gruppe 3 (N=8) 1 x 10¹² gc/kg +ISR
MedDRA Systemorganklasse	Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis N (%)	Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis N (%)	Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis N (%)	Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis N (%)
Irgendein Ereignis	14 (100,0 %)	2 (100,0 %)	4 (100,0 %)	8 (100,0 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (14,3 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)
Augenerkrankungen	3 (21,4 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	2 (25,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (85,7 %)	1 (50,0 %)	4 (100,0 %)	7 (87,5 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (78,6 %)	2 (100,0 %)	2 (50,0 %)	7 (87,5 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (7,1 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (71,4 %)	2 (100,0 %)	3 (75,0 %)	5 (62,5 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (71,4 %)	2 (100,0 %)	3 (75,0 %)	5 (62,5 %)
Untersuchungen	3 (21,4 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)	1 (12,5 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (35,7 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)	3 (37,5 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (85,7 %)	1 (50,0 %)	3 (75,0 %)	8 (100,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (85,7 %)	2 (100,0 %)	3 (75,0 %)	7 (87,5 %)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (28,6 %)	0 (0,0 %)	3 (75,0 %)	1 (12,5 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (14,3 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (57,1 %)	1 (50,0 %)	2 (50,0 %)	5 (62,5 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (50,0 %)	0 (0,0 %)	4 (100,0 %)	3 (37,5 %)
Gefäßerkrankungen	5 (35,7 %)	1 (50,0 %)	2 (50,0 %)	2 (25,0 %)

ISR: immunsuppressives Regime;

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014c

Tabelle 4-54: UE nach MedDRA Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-01 (Hauptstudie und Langzeitnachbeobachtung bis 5 Jahre nach Behandlung)

	Gesamt (N=14)	Gruppe 1 (N=2) 3x10¹¹ gc/kg	Gruppe 2 (N=4) 3x10¹¹ gc/kg + ISR	Gruppe 3 (N=8) 1x10¹² gc/kg +ISR
MedDRA Systemorganklasse	Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis N (%)	Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis N (%)	Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis N (%)	Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis N (%)
Irgendein Ereignis	14 (100,0 %)	2 (100,0 %)	4 (100,0 %)	8 (100,0 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (42,9 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)	4 (50,0 %)
Herzerkrankungen	4 (28,6 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	3 (37,5 %)
Augenerkrankungen	14 (100,0 %)	2 (100,0 %)	4 (100,0 %)	8 (100,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (92,9 %)	2 (100,0 %)	4 (100,0 %)	7 (87,5 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (100,0 %)	2 (100,0 %)	4 (100,0 %)	8 (100,0 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (42,9 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	5 (62,5 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (100,0 %)	2 (100,0 %)	4 (100,0 %)	8 (100,0 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (92,9 %)	2 (100,0 %)	4 (100,0 %)	7 (87,5 %)
Untersuchungen	8 (57,1 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)	6 (75,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (35,7 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)	3 (37,5 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	13 (92,9 %)	1 (50,0 %)	4 (100,0 %)	8 (100,0 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (mit Zysten, Polypen)	3 (21,4 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	2 (25,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (85,7 %)	2 (100,0 %)	3 (75,0 %)	7 (87,5 %)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (50,0 %)	1 (50,0 %)	4 (100,0 %)	2 (25,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (35,7 %)	1 (50,0 %)	2 (50,0 %)	2 (25,0 %)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (7,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)
Erkrankungen der Atemwege	8 (57,1 %)	1 (50,0 %)	2 (50,0 %)	5 (62,5 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (71,4 %)	1 (50,0 %)	4 (100,0 %)	5 (62,5 %)
Gefäßerkrankungen	7 (50,0 %)	1 (50,0 %)	3 (75,0 %)	3 (37,5 %)

ISR: immunsuppressives Regime;

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014c

Tabelle 4-55: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Studie CT-AMT-011-01

	Hauptstudienphase (bis 12 Wochen nach der Behandlung)				Langzeitnachbeobachtungsphase (ab 12 Wochen nach der Behandlung bis zu 5 Jahre)			
	Gesamt (N=14)	Gruppe 1 (N=2)	Gruppe 2 (N=4)	Gruppe 3 (N=8)	Gesamt (N=14)	Gruppe 1 (N=2)	Gruppe 2 (N=4)	Gruppe 3 (N=8)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Gesamtanzahl SUE	2	0	1	1	11	2	2	7
Anzahl Patienten mit SUE	2 (14,3 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)	1 (12,5 %)	5 (35,7 %)	1 (50,0 %)	1 (25,0 %)	3 (37,5 %)
Gesamtzahl SUE ohne Pankreatitis, Hospitalisierung	1	0	0	1	7	2	2	3
Anzahl Patienten mit SUE ohne Pankreatitis, Hospitalisierung	1 (7,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)	4 (28,6 %)	1 (50,0 %)	1 (25,0 %)	2 (25,0 %)
Todesfälle	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (7,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)
Behandlungs-assozierte SUE	1 ¹	0	0	1 ¹	0	0	0	0

¹ Die Assoziation war mit „wahrscheinlich“ angegeben

Gruppe 1: Dosierung 3×10^{11} gc/kg; Gruppe 2: Dosierung 3×10^{11} gc/kg + Immunsuppression; Gruppe 3:

Dosierung 1×10^{12} gc/kg + Immunsuppression;

SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014c

Tabelle 4-56: UE nach MedDRA-Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-02 (nach der Behandlung bis 26 Wochen nach der Behandlung)

	Gesamt (N=5) 1 x 10¹² gc/kg + ISR
MedDRA Systemorganklasse	Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis N (%)
Irgendein Ereignis	5 (100,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (100,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (100,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (80,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (80,0 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (80,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (60,0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (60,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (60,0 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (60,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (60,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (40,0 %)
Reproduktionssystem und Brusterkrankungen	2 (40,0 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (20,0 %)
Augenerkrankungen	1 (20,0 %)
Untersuchungen	1 (20,0 %)
Gefäßerkrankungen	1 (20,0 %)

ISR: immunosuppressives Regime

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014a

Tabelle 4-57: UE nach MedDRA Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-02
(Langzeitnachsbeobachtung nach 26 Wochen bis zu 52 Wochen nach Behandlung)

	Gesamt (N=5) 1x10¹² gc/kg + ISR
MedDRA Systemorganklasse	Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis N (%)
Irgendein Ereignis	4 (80,0 %)
Augenerkrankungen	2 (40,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (60,0 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (40,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (40,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (40,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (20,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (20,0 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (20,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (20,0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (20,0 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (20,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (20,0 %)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	1 (20,0 %)

ISR: immunsuppressives Regime

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014a

Tabelle 4-58: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Studie CT-AMT-011-02

	Hauptstudienphase (bis 14 Wochen nach der Behandlung)	Erweiterungsphase (bis Woche 52)
	(N=5)	(N=5)
	N (%)	N (%)
Gesamtanzahl SUE	3	4
Anzahl Patienten mit SUE	3 (60,0 %)	3 (60,0 %)
Gesamtzahl SUE ohne Pankreatitis, Hospitalisierung	3	3
Anzahl Patienten mit SUE ohne Pankreatitis, Hospitalisierung	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)
Todesfälle	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Behandlungsassoziierte SUE	2 ¹	0

¹ Die Assoziation war einmal mit „möglich“ und einmal mit „unwahrscheinlich“ angegeben
 Dosierung 1 x 10¹² gc/kg + Immunsuppression; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014a

Tabelle 4-59: UE nach MedDRA-Systemorganklassen in Studie CT-AMT-010-01 (Hauptstudie bis 12 Wochen nach der Behandlung)

	Gesamt(N=8)	Gruppe 1 (N=4) 1 x 10¹¹ gc/kg	Gruppe 2 (N=4) 3 x 10¹¹ gc/kg
MedDRA Systemorganklasse	Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis N (%)		
Irgendein Ereignis	8 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)
Herzerkrankungen	2 (25,0 %)	2 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (50,0 %)	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (37,5 %)	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (50,0 %)	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (87,5 %)	4 (100,0 %)	3 (75,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (75,0 %)	3 (75,0 %)	3 (75,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (25,0 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (25,0 %)	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (12,5 %)	1 (25,0 %)	0 (0,0 %)
Gefäßerkrankungen	3 (37,5 %)	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014b

Tabelle 4-60: UE nach MedDRA Systemorganklassen in Studie CT-AMT-010-01 (Hauptstudie und Langzeitnachbeobachtung bis 5 Jahre nach Behandlung)

	Gesamt (N=8)	Gruppe 1 (N=4) 1x10¹¹ gc/kg	Gruppe 2 (N=4) 3x10¹¹ gc/kg
MedDRA Systemorganklasse	Anzahl der Teilnehmer mit Ereignis N (%)		
Irgendein Ereignis	8 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	1 (12,5 %)	1 (25,0 %)	0 (0,0 %)
Herzerkrankungen	3 (37,5 %)	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)
Erkrankungen des Auges	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (87,5 %)	4 (100,0 %)	3 (75,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (87,5 %)	4 (100,0 %)	3 (75,0 %)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (12,5 %)	1 (25,0 %)	0 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (87,5 %)	3 (75,0 %)	4 (100,0 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (75,0 %)	3 (75,0 %)	3 (75,0 %)
Untersuchungen	2 (25,0 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	8 (100,0 %)	4 (100,0 %)	4 (100,0 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (mit Zysten, Polypen)	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (87,5 %)	3 (75,0 %)	4 (100,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (25,0 %)	0 (0,0 %)	2 (50,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (37,5 %)	1 (25,0 %)	2 (50,0 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (37,5 %)	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	2 (25,0 %)	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)
Gefäßerkrankungen	4 (50,0 %)	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014b

Tabelle 4-61: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Studie CT-AMT-010-01

	Hauptstudienphase (bis 12 Wochen nach der Behandlung)			Langzeitnachbeobachtungsphase (ab 12 Wochen nach der Behandlung bis zu 5 Jahre)		
	Gesamt (N=8)	Gruppe 1 (N=4)	Gruppe 2 (N=4)	Gesamt (N=8)	Gruppe 1 (N=4)	Gruppe 2 (N=4)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Gesamtanzahl SUE	0	0	0	25	5	20
Anzahl Patienten mit SUE	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	7 (87,5 %)	3 (75,0 %)	4 (100,0 %)
Gesamtzahl SUE ohne Pankreatitis, Hospitalisierung	0	0	0	18	3	15
Anzahl Patienten mit SUE ohne Pankreatitis, Hospitalisierung	0	0	0	5 (62,5 %)	2 (50,0 %)	3 (75,0 %)
Todesfälle	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)
Behandlungsassoziierte SUE ¹	–	–	–	2 (25,0 %)	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)

¹ Die Assoziation war jeweils mit „unwahrscheinlich“ angegeben
 Gruppe 1: Dosierung 1×10^{11} gc/kg; Gruppe 2: Dosierung 3×10^{11} gc/kg;
 SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014b

Betrachtet man die Gruppe der Patienten, die die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen und die zugelassene Dosierung erhalten haben (Patienten im Label), hatten alle mindestens ein UE. In Tabelle 4-62 und Tabelle 4-64 werden für die Patienten im Label die UE nach Systemorganklassen für Studie CT-AMT-011-01 und für Studie CT-AMT-011-02 dargestellt.

Betrachtet man nur Teilnehmer, die die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen und die zugelassene Dosierung erhalten haben (Patienten im Label), so hatte in der zwölfwöchigen Hauptstudienphase der Studie CT-AMT-011-01 ein Teilnehmer ein SUE (Tabelle 4-63). Während der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtung traten bei drei Patienten im Label insgesamt sieben SUE auf (siehe Tabelle 4-63). Während der Nachbeobachtungsphase trat ein Todesfall auf (Todesursache Herz-Kreislauf-Stillstand, Todesfall steht nicht in Beziehung zur Studienmedikation) (siehe Tabelle 4-63). In Studie CT-AMT-011-02 gibt es drei 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 (siehe Tabelle 4-65).

Tabelle 4-62: Anzahl der Patienten mit UE nach MedDRA-Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-01 für Patienten im Label (Hauptstudien- und Langzeitnachbeobachtungsphase)

	Patienten im Label (N=6)
MedDRA Systemorganklasse	N (%)
Irgendein Ereignis	6 (100,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (100,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (100,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (83,3 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (100,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (100,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (83,3 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (66,7 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (50,0 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (83,3 %)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (33,3 %)
Augenerkrankungen	6 (100,0 %)
Untersuchungen	4 (66,7 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (66,7 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (66,7 %)
Herzkrankungen	3 (50,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (33,3 %)
Reproduktionssystem und Brustkrankungen	1 (16,7 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (16,7 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	2 (33,3 %)
Gefäßerkrankungen	3 (50,0 %)

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014e

Tabelle 4-63: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Studie CT-AMT-011-01 für Patienten im Label

	Hauptstudienphase (bis 12 Wochen nach der Behandlung)	Langzeitnachbeobachtungs- phase (ab 12 Wochen nach der Behandlung bis zu 5 Jahre)
	(N=6)	(N=6)
	N (%)	N (%)
Gesamtanzahl SUE	1	7
Anzahl Patienten mit SUE	1 (16,7 %)	3 (50,0 %)
Gesamtzahl SUE ohne Pankreatitis, Hospitalisierung	1	3
Anzahl Patienten mit SUE ohne Pankreatitis, Hospitalisierung	1 (16,7 %)	2 (33,3 %)
Todesfälle	0 (0,0 %)	1 (16,7 %)
Behandlungsassoziierte SUE	1 ¹	0

¹ Die Assoziation war mit „wahrscheinlich“ angegeben

SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014c

Tabelle 4-64: Anzahl der Patienten mit UE nach MedDRA-Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-02 für Patienten im Label (Hauptstudien- und Erweiterungsphase)

	Patienten im Label (N=3)
MedDRA Systemorganklasse	N (%)
Irgendein Ereignis	3 (100,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (100,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (100,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (100,0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (100,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (100,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (66,7 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (66,7 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (66,7 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (66,7 %)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (66,7 %)
Augenerkrankungen	2 (66,7 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (66,7 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (33,3 %)

	Patienten im Label (N=3)
MedDRA Systemorganklasse	N (%)
Reproduktionssystem und Brusterkrankungen	1 (33,3 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (33,3 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0,0 %)
Gefäßerkrankungen	1 (33,3 %)

Definitionen der Patienten im Label: zugelassene Dosierung und zugelassenes Anwendungsgebiet

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014e

Tabelle 4-65: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Studie CT-AMT-011-02 für Patienten im Label

	Hauptstudienphase (bis 14 Wochen nach der Behandlung)	Erweiterungsphase (bis Woche 52)
	(N=3)	(N=3)
	N (%)	N (%)
Gesamtanzahl SUE	2	3
Anzahl Patienten mit SUE	2 (66,7 %)	2 (66,7 %)
Gesamtanzahl SUE ohne Pankreatitis, Hospitalisierung	2	2
Anzahl Patienten mit SUE ohne Pankreatitis, Hospitalisierung	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)
Todesfälle	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Behandlungsassoziierte SUE	2 ¹	0

¹ Die Assoziation war einmal mit „möglich“ und einmal mit „unwahrscheinlich“ angegeben

SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014a

In Studie CT-AMT-011-05 wurden weitere 15 SUE erhoben, davon waren acht Schwangerschaften ohne Komplikationen bei Studienteilnehmerinnen bzw. der Partnerin eines Studienteilnehmers. Schließt man Schwangerschaften ohne Komplikationen bei den Studienteilnehmerinnen bzw. der Partnerin des Studienteilnehmers aus, wurden noch sieben SUEs erfasst (uniQure biopharma B.V. 2014d).

Tabelle 4-66: In anderen Studien nicht erfasste SUE (ohne Pankreatitis und Abdominalschmerzen) nach MedDRA Systemorganklassen in Studie CT-AMT-011-05

	Mit AMT-011 behandelt (n=19)	Mit AMT-010 behandelt (n=5)	Alle behandelten (n=24)	Gesamt (n=29)
MedDRA Systemorganklasse	Zahl der Ereignisse N	Zahl der Ereignisse N	Zahl der Ereignisse N	Zahl der Ereignisse N
Irgendein Ereignis	7	5	12	15
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	4	2	6	6
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	2 ¹	2 ¹	2 ¹
Irgendein Ereignis ohne Schwangerschaften des Studienteilnehmers oder Partners	3	1	4	7
Herzerkrankungen	0	1	1	2
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1	0	1	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1	0	1	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0	0	0	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1	0	1	1
Gefäßerkrankungen	0	0	0	1

¹ Dies betraf jeweils Schwangerschaften bei der Partnerin des Studienteilnehmers

Für den Endpunkt „gesamte unerwünschte Ereignisse“ kann kein Nachweis eines Zusatznutzens erfolgen. Dieser Endpunkt wird systematisch nur nach der Behandlung erfasst, so dass kein Vergleich mit einer Situation ohne Behandlung gezogen werden kann. Die Zulassungsbehörde kam zu dem Schluss, dass für Alipogentiparvovec insgesamt ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis besteht (European Medicines Agency (EMA) 2012a). Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der klinischen Studien, die in Kanada und den Niederlanden durchgeführt wurden, auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.4 Toxizität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Toxizität - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Interventionsstudie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010	
CT-AMT-010-01	<p>Der primäre Endpunkt, auf dem das Kriterium zum Abbruch der Studie basierte, war die Entwicklung von inakzeptabler Toxizität, abgestuft nach den modifizierten gemeinsamen Toxizitätskriterien (siehe Anhang VI des Studienprotokolls). Dosislimitierende Toxizität (DLT) war als das Auftreten einer mit der Gabe des Medikaments verbundenen Toxizität vom Grad 3 oder höher oder einer Neurotoxizität vom Grad 2 oder höher definiert.</p> <p>Dies sollte durch Serum-, Blut- und Urinanalysen, Magnetresonanztomographie (MRT) des Muskels, sowie berichteten Symptome bewertet werden.</p> <p>Zusätzlich wurde 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“ • Toxizitäten mit Bezug zur Gabe des Medikaments wurden für die zwölfwöchige Hauptstudienphase analysiert und nicht zusätzlich für die fünfjährige Langzeitnachbeobachtung <p>Neurotoxizität wurde für die zwölfwöchige Hauptstudienphase analysiert und nicht nur am Tag der Medikamentengabe</p>
Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (AMT-011)	
CT-AMT-011-01	<p>DLT war als das Auftreten einer mit der Gabe des Medikaments verbundenen Toxizität vom Grad 3 oder höher oder als Neurotoxizität vom Grad 2 oder höher definiert.</p> <p>Dies sollte durch Serum-, Blut- und Urinanalysen, MRT des Muskels, sowie berichteten Symptome bewertet werden.</p> <p>Nach der intramuskulären Injektion von Alipogentiparvovec wurden Anzeichen einer Toxizität während der körperlichen Untersuchung und bei der Messung des CPK Levels im Plasma aufgezeichnet. Wenn Anzeichen einer Muskeltoxizität auf Grund der Untersuchungen festgestellt wurden, erhielt der Patient die Muskelbiopsie, die für die Woche 26 beabsichtigt war, zu einem früheren Zeitpunkt. Diese Muskelbiopsien wurden auf eine lokale Toleranz, Alipogentiparvovec DNA Inhalt, expression of transgene (LPL Masse und Aktivität), Genotypisierung und Phänotypisierung analysiert.</p> <p>Zusätzlich wurde 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“ • Toxizitäten mit Bezug zur Gabe des Medikaments wurden für die zwölfwöchige Hauptstudienphase analysiert und nicht zusätzlich für die fünfjährige Langzeitnachbeobachtung

Studie	Operationalisierung
	Neurotoxizität wurde für die zwölfwöchige Hauptstudienphase analysiert und nicht nur am Tag der Medikamentengabe
CT-AMT-011-02	<p>DLT war als das Auftreten einer mit der Gabe des Medikaments verbundenen Toxizität vom Grad 3 oder höher oder als Neurotoxizität vom Grad 2 oder höher definiert.</p> <p>Dies sollte durch Serum-, Blut- und Urinalysen, MRT des Muskels, sowie berichteten Symptome bewertet werden.</p> <p>Nach der intramuskulären Injektion von Alipogentiparvovec wurden Anzeichen einer Toxizität während der körperlichen Untersuchung und bei der Messung des CPK Levels im Plasma aufgezeichnet. Wenn Anzeichen einer Muskeltoxizität auf Grund der Untersuchungen festgestellt wurden, erhielt der Patient die Muskelbiopsie, die für die Woche 14 und 52 beabsichtigt war, zu einem früheren Zeitpunkt. Diese Muskelbiopsien wurden auf eine lokale Toleranz, Alipogentiparvovec DNA Inhalt, expression of transgene (LPL Masse und Aktivität), Genotypisierung und Phänotypisierung analysiert.</p> <p>Zusätzlich wurde 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“ • Toxizitäten mit Bezug zur Gabe des Medikaments wurden für die zwölfwöchige Hauptstudienphase analysiert und nicht zusätzlich für die fünfjährige Langzeitnachbeobachtung <p>Neurotoxizität wurde für die zwölfwöchige Hauptstudienphase analysiert und nicht nur am Tag der Medikamentengabe</p>
Retrospektives Datenreview	
CT-AMT-011-03	Nicht erhoben.
CT-AMT-011-05	Nicht erhoben.

DLT: Dosislimitierende Toxizität; MRT: Magnetresonanztomographie; NCI-CTCAE: National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2011 uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c, 2014d

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der formalen Analyse trat in keiner der Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02) oder dem Vorläuferprodukt AMT-010 (CT-AMT-010-01) DLT auf (siehe Tabelle 4-68). Dies gilt damit auch für die Patienten im Label.

Tabelle 4-68: Dosislimitierende Toxizität in den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec oder seinem Vorläuferprodukt AMT-010

Studie/Patientengruppe	Gesamtzahl der DLT-Ereignisse	Gesamtzahl von Patienten mit DLT-Ereignissen
	n	n(%)
Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (AMT-011)		
CT-AMT-011-01 (n=14)	0	0 (0,0 %)
CT-AMT-011-02 (n=5)	0	0 (0,0 %)
Patienten im Label	0	0 (0,0 %)
Interventionsstudie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010		
CT-AMT-010-01	0	0 (0,0 %)

DLT: Dosislimitierende Toxizität

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

Betrachtet man Fälle potentieller DLT, so traten in den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec und seinem Vorläuferprodukt AMT-010 entsprechende Ereignisse auf. In den Studien CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 traten zusammen sechs Fälle potentieller DLT auf, davon waren drei Fälle „schwer“ (siehe Tabelle 4-69). Bei den Patienten im Label trat bei vier Personen je ein Fall potentieller DLT auf, wovon drei Fälle „schwer“ waren (siehe Tabelle 4-69).

In den Studien mit dem Vorläuferprodukt CT-AMT-010-01 traten fünf Fälle potentieller DLT auf, die alle einen „moderaten“ Schweregrad hatten. Vier dieser Fälle betrafen Kopfschmerzen.

Tabelle 4-69: Potentielle DLT-Ereignisse in den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec oder seinem Vorläuferprodukt AMT-010

Studie	Dosierung	Ereignis-Kategorie	Zeit bis zum Beginn (Tage)	Diagnose	Schweregrad
Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (AMT-011)					
CT-AMT-011-01	3 x 10 ¹¹ gc/kg	Neurotoxizität	2	Formicatio	Moderat
CT-AMT-011-01	1 x 10 ¹² gc/kg	Neurotoxizität	1	Kopfschmerzen	Moderat
CT-AMT-011-01	1 x 10 ¹² gc/kg	Mit Bezug zur Medikamentengabe	0	Hyperthermie	Schwer
CT-AMT-011-01	1 x 10 ¹² gc/kg	Neurotoxizität	1	Kopfschmerzen	Moderat
CT-AMT-011-02	1 x 10 ¹² gc/kg	Mit Bezug zur Medikamentengabe	50	Lungenembolie	Schwer
CT-AMT-011-02	1 x 10 ¹² gc/kg	Neurotoxizität	16	Hypoästhesie	Schwer

Studie	Dosierung	Ereignis-Kategorie	Zeit bis zum Beginn (Tage)	Diagnose	Schweregrad
Patienten im Label (n=9)					
CT-AMT-011-01	1 x 10 ¹² gc/kg	Mit Bezug zur Medikamentengabe	0	Hyperthermie	Schwer
CT-AMT-011-01	1 x 10 ¹² gc/kg	Neurotoxizität	1	Kopfschmerzen	Moderat
CT-AMT-011-02	1 x 10 ¹² gc/kg	Mit Bezug zur Medikamentengabe	50	Lungenembolie	Schwer
CT-AMT-011-02	1 x 10 ¹² gc/kg	Neurotoxizität	16	Hypoästhesie	Schwer
Interventionsstudie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010					
CT-AMT-010-01	1 x 10 ¹¹ gc/kg	Neurotoxizität	0	Brennendes Gefühl	Moderat
CT-AMT-010-01	1 x 10 ¹¹ gc/kg	Neurotoxizität	18	Kopfschmerzen	Moderat
CT-AMT-010-01	1 x 10 ¹¹ gc/kg	Neurotoxizität	0	Kopfschmerzen	Moderat
CT-AMT-010-01	1 x 10 ¹¹ gc/kg	Neurotoxizität	22	Kopfschmerzen	Moderat
CT-AMT-010-01	1 x 10 ¹¹ gc/kg	Neurotoxizität	0	Kopfschmerzen	Moderat

DLT: Dosislimitierende Toxizität

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

Für den Endpunkt „Toxizität“ kann kein Nachweis eines Zusatznutzens erfolgen. Dieser Endpunkt wird systematisch nur nach der Behandlung erfasst, so dass kein Vergleich mit einer Situation ohne Behandlung gezogen werden kann. Die Zulassungsbehörde kam zu dem Schluss, dass für Alipogentiparvovec insgesamt ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis besteht (European Medicines Agency (EMA) 2012a).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Subgruppenanalysen wurden nicht a-priori für die drei Studien mit Alipogentiparvovec (CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02) und seinem Vorläuferprodukt AMT-010 (CT-AMT-010-01) geplant. Zwei Aspekte, die im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013) im Zusammenhang mit der

Interpretation der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen genannt sind, sind hierbei zu beachten:

1. Es liegen keine a-priori geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen vor. Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen sind insofern problematisch, da sie „nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden“ können.
2. Aufgrund der geringen Anzahl der Studienteilnehmer in den drei Studien besteht das Problem einer „geringen Power“. Hierdurch können möglicherweise tatsächlich vorliegende Effekte nicht mit signifikanten Ergebnissen belegt werden.

Es wurde auf die post hoc Berechnung der Subgruppen aufgrund der oben dargestellten Aspekte, die die Interpretation der Ergebnisse erschweren, verzichtet.

Eine tabellarische Darstellung zeigt, dass die geforderten Subgruppen eine so geringe Populationsgröße hervorbringen, die eine Ableitung valider Ergebnisse für diese Subgruppen nicht erlauben (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-70: Darstellung der Gruppengrößen für geforderte Subgruppenanalysen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD) (Min-Max)	Geschlecht weiblich /männlich n (%)	Pankreatitishäufigkeit vor der Gabe von AMT-011 bzw. AMT-010 Rate pro Jahr/ Anzahl Ereignisse*	Studienzentren
Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (AMT-011)					
PREP-02 und CT-AMT-011-01					
Gruppe 1	2	50,5 (0,7) (50-51)	weiblich: 0 (0,0 %) männlich: 2 (100,0 %)	k.A.	Kanada
Gruppe 2	4	52,3 (7,8) (42-60)	weiblich: 3 (75,0 %) männlich: 1 (25,0 %)	k.A.	
Gruppe 3	8	41,1 (11,7) (28-62)	weiblich: 6 (75,0 %) männlich: 2 (25,0 %)	k.A.	
Patienten im Label	6	43,5 (12,2) (28-62)	weiblich: 4 (67,7 %) männlich: 2 (33,3 %)	k.A.	
CT-AMT-011-02					
Gruppe 1	5	40,0 (14,1) (20-57)	weiblich: 3 (60,0 %) männlich: 2 (40,0 %)	-/94	Kanada
Patienten im Label	3	49,0 (7,0) (44-57)	weiblich: 1 (33,3 %) männlich: 2 (66,7 %)	-/92	

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD) (Min-Max)	Geschlecht weiblich /männlich n (%)	Pankreatitishäufigkeit vor der Gabe von AMT-011 bzw. AMT-010 Rate pro Jahr/ Anzahl Ereignisse*	Studienzentren
Interventionsstudie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010					
PREP-01 und CT-AMT-010-01					
Gruppe 1	4	43,8 (28-66)	weiblich: 1 (25,0 %) männlich: 3 (75,0 %)	0,17/-	Niederlande
Gruppe 2	4	51,8 (18-71)	weiblich: 0 (0,0 %) männlich: 4 (100,0 %)	0,24/-	
Retrospektive Datenreviews					
CT-AMT-011-03					
Behandelte Patienten	17	47,1 (12,5) (22-65)	weiblich: 10 (60,0 %) männlich: 7 (40,0 %)	-/73	Kanada
Patienten im Label	8	k.a.	weiblich: 5 (62,5 %) männlich: 3 (37,5 %)	-/56	
CT-AMT-011-05					
Behandelte Patienten	24	45,1 (13,2) (20-70)	weiblich: 12 (50,0 %) männlich: 12 (50,0 %)	-/78	Kanada, Niederlande
Patienten im Label	9	45,6 (10,4) (29-62)	weiblich: 5 (55,6 %) männlich: 4 (44,4 %)	-/57	

* Für die Studien CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05 nur bestätigte Pankreatitis

k.A.: Keine Angaben

Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2011 uniQure biopharma B.V. 2014a, 2014b, 2014c, 2014d

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt jeweils sowohl für alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Alipogentiparvovec oder seinem Vorläuferprodukt AMT-010 erhalten haben, als auch für diejenigen, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung und entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets erhalten haben (Patienten im Label). Ein Teil der Studienteilnehmer hat während der Langzeitnachsbeobachtungsphase der Interventionsstudien bzw. im Beobachtungszeitraum der Studie CT-AMT-011-05 an

anderen klinischen Studien teilgenommen, die im weiteren Indikationsbereich (Hyperchylomikronämie) liegen. Deshalb wurden die Analysen zusätzlich für die Studienteilnehmer durchgeführt, die sowohl die Kriterien der Zulassung erfüllen als auch nicht an einer weiteren Interventionsstudie während des Nachbeobachtungszeitraums teilgenommen haben. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Modul 5 abgelegt (uniQure biopharma B.V. 2014e). Für diese Gruppe ergaben sich vergleichbare Ergebnisse wie für alle Patienten im Label; allerdings waren die Ergebnisse aufgrund der sehr kleinen Gruppe (n=6) nicht statistisch signifikant.

Morbidität

Für den Endpunkt „Pankreatitis“ zeigen alle Studien ein Absinken der Inzidenz nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec gegenüber der Zeit vor der Behandlung. So wurde in der Zulassungsstudie CT-AMT-011-03 gezeigt, dass die Zahl bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis-Ereignisse gegenüber einem Zeitraum drei Jahre vor der Behandlung statistisch signifikant um ca. 62 % fiel (Hazard Ratio=0,38 95 %-KI (0,18; 0,80); p=0,0103). Auch die Zahl der Fälle von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis und Abdominalschmerzen fiel signifikant: Hazard Ratio=0,44 95 %-KI (0,28; 0,70); p=0,0005. Auch in der Studie CT-AMT-011-05, einer Erweiterung der Studie CT-AMT-011-03, wurde eine signifikante Reduzierung von Ereignissen von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis sowie von Abdominalschmerzen in Verbindung mit mindestens dreitägiger Hospitalisierung nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec gegenüber einem gleichlangen Zeitraum vor der Behandlung festgestellt: Ratenverhältnis=0,57 95 %-KI (0,33, 0,97). Dieser Befund gilt auch für die Patienten im Label: So sank die Zahl und die Rate der Ereignisse nach der Behandlung gegenüber einem gleichlangen Zeitraum vor der Behandlung. Es ergab sich eine signifikante Verringerung der Rate von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit mindestens siebentägiger bzw. dreitägiger Hospitalisierung von 0,66 bzw. 0,73 auf in beiden Fällen 0,34, was einem Ratenverhältnis (95 %-KI) von 0,52 95 %-KI (0,27; 0,99) bzw. 0,47 95 %-KI (0,25; 0,88) entspricht. Für bestätigte Pankreatitis oder bestätigte und wahrscheinliche Pankreatitis konnte keine statistisch signifikante Veränderung festgestellt werden.

Nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec sind die Anzahl und die Dauer der Hospitalisierungen sowie intensivmedizinischer Behandlungen aufgrund von LPLD sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Patienten im Label reduziert. Für diesen Endpunkt wurden keine statistischen Tests durchgeführt.

Sicherheit

Bei allen Studienteilnehmern, die Alipogentiparvovec oder sein Vorläuferprodukt AMT-010 erhalten haben, trat mindestens ein UE auf. Dieser Befund gilt auch für Patienten im Label.

In den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (alle Dosierungen) traten während der Hauptstudienphase (12 bzw. 14 Wochen) bei insgesamt fünf Studienteilnehmern n=5 SUE auf, alle bei Personen, die auch eine Immunsuppressionstherapie (ISR) erhielten. Der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde in jeweils einem Fall als „unwahrscheinlich“, „möglich“ und „wahrscheinlich“ eingestuft, während in zwei Fällen kein Zusammenhang festgestellt wurde. Während der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit in Studie CT-AMT-011-01 traten bei fünf von 14 Studienteilnehmern elf SUE auf, wovon vier Pankreatitis bzw. Hospitalisierung waren. In dieser Studie kam es zu einem Todesfall (Herz-Kreislauf-Stillstand, kein Zusammenhang mit der Studienmedikation). In Studie CT-AMT-011-02 traten in der Erweiterungsphase bis Woche 52 bei drei der fünf Teilnehmer vier SUE auf, wovon ein Fall Pankreatitis war. In der Studie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010 (CT-AMT-010-01) traten in der zwölfwöchigen Hauptstudienphase keine SUE auf, in der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtungsphase traten bei sieben der acht Teilnehmer insgesamt 25 SUE auf, wobei davon sechs Fälle von Pankreatitis und ein Fall von Hospitalisierung waren. In dieser Studie kam es zu einem Todesfall (Lungenkrebs, kein Zusammenhang mit der Studienmedikation).

Bei Patienten im Label trat in Studie CT-AMT-011-01 bei einem und in Studie CT-AMT-011-02 bei zwei Teilnehmern während der Hauptstudienphase (12 bzw. 14 Wochen) jeweils ein SUE auf, wobei für diese ein „unwahrscheinlicher“, „möglicher“ und „wahrscheinlicher“ Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde. Während der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtung traten bei drei Patienten im Label insgesamt sieben SUE auf. Außerdem verstarb ein Patient im Label während der Nachbeobachtungsphase an Herz-Kreislauf-Stillstand. In Studie CT-AMT-011-02 traten in der Erweiterungsphase bis Woche 52 bei zwei Patienten im Label drei SUE auf, wovon ein Fall Pankreatitis war.

In keiner der Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec oder dem Vorläuferprodukt traten Fälle von DLT auf. Betrachtet man Fälle potentieller DLT, so traten in den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec zusammen sechs Fälle potentieller DLT auf, wovon drei Fälle „schwer“ waren. In den Studien mit dem Vorläuferprodukt AMT-010 traten fünf Fälle potentieller DLT auf, davon betrafen vier Kopfschmerzen. Alle fünf Ereignisse hatten einen „moderaten“ Schweregrad. Bei den Patienten im Label trat bei vier Personen je ein Fall potentieller DLT auf, wovon drei Fälle „schwer“ waren.

Für alle diese Sicherheitsendpunkte ist kein Vergleich möglich, da keine Werte für den Zeitpunkt vor der Behandlung erfasst wurden und es keine Vergleichstherapie gibt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten

Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec und seinem Vorläuferprodukt AMT-010 handelt es sich um offene und nicht-kontrollierte Studien der Evidenzstufe IV. Das Verzerrungspotenzial dieser Studien muss als hoch eingestuft werden. Insgesamt wurden in den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02) und seinem Vorläuferprodukt AMT-010 (CT-AMT-010-01) 27 Teilnehmer mit Alipogentiparvovec bzw. dem Vorläuferprodukt AMT-010 in unterschiedlichen Dosierungen und Therapieregimen behandelt. Da es sich bei LPLD um ein seltenes Leiden mit einer Prävalenz von 1 bis 2 Erkrankten pro Million handelt, stellt dies die bestmögliche Evidenz dar. Zusätzlich wurden zwei retrospektive Datenreview-Studien durchgeführt, in denen anerkannte Experten verblindet gegenüber der Behandlung und dem Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses klinische Ereignisse nach einheitlichen Kriterien bewerteten, was einen Vergleich der Häufigkeit der Ereignisse vor und nach der Behandlung ermöglicht. Diese Studien werden der Evidenzstufe III zugeordnet.

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

Die im Rahmen dieses Dossiers betrachteten Endpunkte wurden valide gemessen und weisen eine hohe Patientenrelevanz auf. Es ist bei ihrer Bewertung zu berücksichtigen, dass der Endpunkt „Pankreatitis“ in den Studien CT-AMT-010-01 und CT-AMT-011-01 nicht a-priori definiert war und lediglich post-hoc der Vergleich der Zeit vor der Behandlung und nach der Behandlung deskriptiv ausgewertet wurde.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als Arzneimittel für ein seltenes Leiden gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V als **belegt** (European Medicines Agency (EMA) 2012a, 2012b, 2013; Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2004, 2006a, 2006b).

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

Morbidität

Für den Endpunkt „Pankreatitis“ zeigen alle Studien ein Absinken der Inzidenz nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec gegenüber der Zeit vor der Behandlung. So wurde in der Zulassungsstudie CT-AMT-011-03 gezeigt, dass die Zahl bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis-Ereignisse gegenüber einem Zeitraum drei Jahre vor der Behandlung statistisch signifikant um ca. 62 % fiel (Hazard Ratio=0,38 95 %-KI (0,18; 0,80); p=0,0103). Auch die Zahl der Fälle von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis und Abdominalschmerzen fiel signifikant: Hazard Ratio=0,44 95 %-KI (0,28; 0,70); p=0,0005. Auch in der Studie CT-AMT-011-05, einer Erweiterung der Studie CT-AMT-011-03, wurde eine signifikante Reduzierung von Ereignissen von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis sowie von Abdominalschmerzen in Verbindung mit mindestens dreitägiger Hospitalisierung nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec gegenüber einem gleichlangen Zeitraum vor der Behandlung festgestellt: Ratenverhältnis=0,57 95 %-KI (0,33, 0,97). Dieser Befund gilt auch für Studienteilnehmer, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung erhalten haben und die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen (Patienten im Label): Für die Patienten im Label sank die Zahl und die Rate der Ereignisse nach der Behandlung gegenüber einem gleichlangen Zeitraum

vor der Behandlung. So sank die Rate von bestätigter und wahrscheinlicher Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit mindestens siebentägiger bzw. dreitägiger Hospitalisierung signifikant von 0,66 bzw. 0,73 auf in beiden Fällen 0,34, was einem Ratenverhältnis (95 %-KI) von 0,52 (0,27; 0,99) bzw. 0,47 (0,25; 0,88) entspricht. Für bestätigte Pankreatitis oder bestätigte und wahrscheinliche Pankreatitis konnte keine statistisch signifikante Veränderung festgestellt werden.

Nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec sind die Anzahl und die Dauer der Hospitalisierungen sowie intensivmedizinischer Behandlungen aufgrund von LPLD sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Patienten im Label reduziert. Für diesen Endpunkt wurden keine statistischen Tests durchgeführt.

Sicherheit

Bei allen Studienteilnehmern, die Alipogentiparvovec oder sein Vorläuferprodukt AMT-010 erhalten haben, trat mindestens ein UE auf. Dieser Befund gilt auch für Studienteilnehmer, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung erhalten haben und die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen (Patienten im Label).

In den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec (alle Dosierungen) traten während der Hauptstudienphase (12 bzw. 14 Wochen) bei insgesamt fünf Studienteilnehmern n=5 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf, alle bei Personen, die auch eine Immunsuppressionstherapie (ISR) erhielten. Der Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde in jeweils einem Fall als „unwahrscheinlich“, „möglich“ und „wahrscheinlich“ eingestuft. Während der fünfjährigen Nachbeobachtungszeit in Studie CT-AMT-011-01 traten bei fünf von 14 Studienteilnehmern elf SUE auf, wovon vier Pankreatitis bzw. Hospitalisierung waren. In dieser Studie kam es zu einem Todesfall (Herz-Kreislauf-Stillstand, kein Zusammenhang mit der Studienmedikation). In Studie CT-AMT-011-02 traten in der Erweiterungsphase bis Woche 52 bei drei der fünf Teilnehmer vier SUE auf, wovon ein Fall Pankreatitis war. In der Studie mit dem Vorläuferprodukt AMT-010 (CT-AMT-010-01) traten in der zwölfwöchigen Hauptstudienphase keine SUE auf, in der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtungsphase traten bei sieben der acht Teilnehmer insgesamt 25 SUE auf, wobei davon sechs Fälle von Pankreatitis und ein Fall von Hospitalisierung waren. In dieser Studie kam es zu einem Todesfall (Lungenkrebs, kein Zusammenhang mit der Studienmedikation).

Bei Studienteilnehmern, die Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung erhalten haben und die Kriterien des Anwendungsgebiets erfüllen (Patienten im Label), trat in Studie CT-AMT-011-01 bei einem und in Studie CT-AMT-011-02 bei zwei Teilnehmern während der Hauptstudienphase (12 bzw. 14 Wochen) jeweils ein SUE auf, wobei für diese ein „unwahrscheinlicher“, „möglicher“ und „wahrscheinlicher“ Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt wurde. Während der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtung

traten bei drei Patienten im Label insgesamt sieben SUE auf. Während der Nachbeobachtungsphase verstarb ein Patient an Herz-Kreislauf-Stillstand. In Studie CT-AMT-011-02 traten in der Erweiterungsphase bis Woche 52 bei zwei Patienten im Label drei SUE auf, wovon ein Fall Pankreatitis war.

In keiner der Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec oder dem Vorläuferprodukt traten Fälle von DLT auf. Betrachtet man Fälle potentieller DLT, so traten in den Interventionsstudien mit Alipogentiparvovec zusammen sechs Fälle potentieller DLT auf, wovon drei Fälle „schwer“ waren. In den Studien mit dem Vorläuferprodukt AMT-010 traten fünf Fälle potentieller DLT auf, davon betrafen vier Kopfschmerzen. Alle fünf Ereignisse hatten einen „moderaten“ Schweregrad. Bei Patienten im Label trat bei vier Personen je ein Fall potentieller DLT auf, wovon drei Fälle „schwer“ waren.

Für alle diese Sicherheitsendpunkte ist kein Vergleich möglich, da keine Werte für den Zeitpunkt vor der Behandlung erfasst wurden und es keine Vergleichstherapie gibt.

Als Schlussfolgerung ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Alipogentiparvovec in der zugelassenen Dosierung und im zugelassenen Anwendungsgebiet nicht-quantifizierbar.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, 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.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es werden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die LPLD ist eine Erkrankung mit einer sehr geringen Prävalenz von 1 bis 2 pro 1.000.000. Hinzu kommt, dass nicht jeder LPLD-Patient für eine Therapie mit Alipogentiparvovec geeignet ist. Somit kommen nur sehr wenige Patienten für eine Behandlung mit Alipogentiparvovec in Frage. Bei seltenen Erkrankungen besteht das Problem, dass aufgrund der geringen Fallzahlen eine vergleichende Studienaussage zweifelhaft oder fehleranfällig werden kann, da eine wesentliche Grundlage für valide Aussagen aus vergleichenden prospektiven Studien die Größe der Fallzahlen darstellt (Windeler und Lange 2008).

Zudem erfolgt die Applikation von Alipogentiparvovec in einer einmaligen Behandlung von mehreren i.m. Injektionen in die Oberschenkel. Eine derartige Behandlung mit einem

Placebo ist aufgrund von Nebenwirkungen in Folge der Injektionen (Myalgie, Schmerzen in den Beinen, Ödeme) ethisch nicht vertretbar.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Alipogentiparvovec werden offene Zulassungsstudien vorgelegt, in denen teilweise verschiedene Dosierungen von Alipogentiparvovec und seinem Vorläuferprodukt AMT-010 untersucht wurden. Zusätzlich werden retrospektive Datenreview-Studien vorgelegt, in denen eine einheitliche Auswertung klinischer Ereignisse durch ein Expertenpanel erfolgt, das bezüglich der Behandlung und dem Zeitpunkt des Ereignisses (vor oder nach Behandlung) verblindet ist. Für das Indikationsgebiet der LPLD ist dies die best verfügbare Evidenz.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

PREP-01

- uniQure biopharma B.V. 2014b
- Gaudet et al. 2010
- Haddley 2013
- Burnett und Hooper 2009

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

PREP-02

- Amsterdam Molecular Therapeutics 2009
- Gaudet et al. 2010
- Haddley 2013
- Burnett und Hooper 2009

CT-AMT-010-01

- uniQure biopharma B.V. 2014b
- Stroes et al. 2010
- Gaudet et al. 2010
- Haddley 2013
- Burnett und Hooper 2009

CT-AMT-011-01

- Clinicaltrials.gov 2011a
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012a
- uniQure biopharma B.V. 2014c
- Gaudet et al. 2013
- Gaudet et al. 2010
- Haddley 2013
- Burnett und Hooper 2009

CT-AMT-011-02

- Clinicaltrials.gov 2011b
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012b
- uniQure biopharma B.V. 2014a
- Carpentier et al. 2012
- Gaudet et al. 2010
- Haddley 2013
- Burnett und Hooper 2009

CT-AMT-011-03

- Clinicaltrials.gov 2011c
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012c

- Amsterdam Molecular Therapeutics 2011

CT-AMT-011-05

- uniQure biopharma B.V. 2014d

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amsterdam Molecular Therapeutics 2009 *Studienbericht der Studie PREP-02 (und CT-AMT-011-01): PREP-02: An observation study in lipoprotein lipase-deficient subjects on a low-fat diet. & CT-AMT-011-01: A study to determine the safety and efficacy in lipoprotein lipase-deficient subjects after intramuscular administration of AMT-011, an adeno-associated viral vector expressing human lipoprotein lipaseS447X. Data on file.*
2. Amsterdam Molecular Therapeutics 2011 *Studienbericht Studie 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 CT-AMT-011-02. Data on file.*
3. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C. et al. 2013 *Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus.* Gut 62 (1), S.102–111.
4. Bollen T. L., van Santvoort H. C., Besselink M. G. et al. 2008 *The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited.* British Journal of Surgery 95 (1), S.6–21.
5. Brunzell J. D. und Deeb S. S. 2001 *Chapter 117: Familial Lipoprotein Lipase Deficiency, Apo C-II Deficiency, and Hepatic Lipase Deficiency.* The Online Metabolic and Molecular Science of Inherited Disease. Zugriff am: 01.11.2012, http://www.ommbid.com/OMMBID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/b/abstract/part12/ch117.
6. Burnett J. R. und Hooper A. J. 2009 *Alipogene tiparvovec, an adeno-associated virus encoding the Ser(447)X variant of the human lipoprotein lipase gene for the treatment of patients with lipoprotein lipase deficiency.* Current opinion in molecular therapeutics 11 (6), S.681–691.
7. Carpentier A., Frisch F., Labbe S. et al. 2012 *Effect of Alipogene Tiparvovec (AAV1-LPLS447X) on Postprandial Chylomicron Metabolism in Lipoprotein Lipase-Deficient Patients.* J Clin Endocrinol Metab 97 (5), S.1635–1644.
8. Chiesi GmbH 2014 *Fachinformation Glybera® Glybera 3 × 10¹² Genomkopien/ml Injektionslösung* (Stand April 2014). Chiesi GmbH.
9. Clinicaltrials.gov 2009 *Studienregistereintrag 13G01 (NCT00126724): Study of Intra-articular Delivery of tgAAC94 in Inflammatory Arthritis Subjects.* U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00126724>.

10. Clinicaltrials.gov 2010 *Studienregistereintrag CERES-110-01 (NCT00087789): CERES-110 in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer's Disease*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00087789?term=NCT00087789&rank=1>.
11. Clinicaltrials.gov 2011a *Studienregistereintrag CT-AMT-011-01 (NCT01109498): Safety and Efficacy in LPL-Deficient Subjects of AMT-011, an Adeno-Associated Viral Vector Expressing Human Lipoprotein Lipase [S447X]*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109498>.
12. Clinicaltrials.gov 2011b *Studienregistereintrag CT-AMT-011-02 (NCT00891306): Efficacy and Safety of Human Lipoprotein Lipase (LPL)[S447X] Expressed by an Adeno-Associated Viral Vector in LPL-deficient Subjects*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891306>.
13. Clinicaltrials.gov 2011c *Studienregistereintrag CT-AMT-011-03 (NCT01448577): Study to Re-assess and Re-confirm Data Previously Recorded About the Incidence and Severity of Acute Abdominal "Pancreatitis" Episodes in Lipoprotein Lipase Deficient (LPLD) Subjects Previously Enrolled on AMT Clinical Studies*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01448577>.
14. Clinicaltrials.gov 2011d *Studienregistereintrag GTG001.06 (NCT01344798): Clinical Study of AAV1-gamma-sarcoglycan Gene Therapy for Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2C*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344798>.
15. Clinicaltrials.gov 2012a *Studienregistereintrag CERES-120-02 (NCT00400634): Double-Blind, Multicenter, Sham Surgery Controlled Study of CERES-120 in Subjects With Idiopathic Parkinson's Disease*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00400634?sect=X4301256>.
16. Clinicaltrials.gov 2012b *Studienregistereintrag CERES-120-09 (NCT00985517): Safety and Efficacy of CERES-120 in Subjects With Parkinson's Disease*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00985517>.
17. Clinicaltrials.gov 2012c *Studienregistereintrag CT-AMT-011-04 (NCT01447901): Duration of Effect of Alipogene Tiparvovec Treatment, Which Was Administered in Other Studies*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447901>.
18. Clinicaltrials.gov 2012d *Studienregistereintrag IAVI A002 (NCT00888446): Safety and Immunogenicity Study of tgAAC09, an HIV Vaccine in an Adeno-associated Virus (AAV) Capsid (TGC14F)*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00888446?term=NCT00888446&rank=1>.
19. Clinicaltrials.gov 2012e *Studienregistereintrag NRGX-GAD-02 (NCT00643890): Study of AAV-GAD Gene Transfer Into the Subthalamic Nucleus for Parkinson's Disease*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00643890>.
20. Clinicaltrials.gov 2013a *Studienregistereintrag 438 (NCT00430768): Experimental Gene Transfer Procedure to Treat Alpha 1-Antitrypsin Deficiency*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00430768>.

21. Clinicaltrials.gov 2013b *Studienregistereintrag 5U54 AR050733 (NCT00494195): Gene Transfer Therapy for Treating Children and Adults With Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2D (LGMD2D)*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00494195>.
22. Clinicaltrials.gov 2013c *Studienregistereintrag A001 (NCT00482027): Safety and Immunogenicity Study of tgAAC09, a Gag-PR-RT AAV HIV Vaccine (A001)*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00482027>.
23. Clinicaltrials.gov 2013d *Studienregistereintrag AAV001 (NCT00377416): Experimental Gene Transfer Procedure to Treat Alpha 1-Antitrypsin Deficiency*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00377416>.
24. Clinicaltrials.gov 2013e *Studienregistereintrag AAV2-hFIX16-LTFU-01 (NCT00515710): LTFU for Gene Transfer Subjects With Hemophilia B*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00515710>.
25. Clinicaltrials.gov 2013f *Studienregistereintrag AAV8-hFIX19-101 (NCT01620801): Hemophilia B Gene Therapy - Spark*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01620801>.
26. Clinicaltrials.gov 2013g *Studienregistereintrag AAVhAADC2003 (NCT00229736): A Study of AAV-hAADC-2 in Subjects With Parkinson's Disease*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00229736>.
27. Clinicaltrials.gov 2013h *Studienregistereintrag AGTC-AAT-002 (NCT01054339): Safety & Efficacy Study of rAAV1-CB-hAAT for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01054339?sect=X01256>.
28. Clinicaltrials.gov 2013i *Studienregistereintrag AGTC-RPE65-002 (NCT00749957): Phase 1/2 Safety and Efficacy Study of AAV-RPE65 Vector to Treat Leber Congenital Amaurosis*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00749957>.
29. Clinicaltrials.gov 2013j *Studienregistereintrag CCRI IRB05-00118 (NCT00428935): Safety Study of Mini-dystrophin Gene to Treat Duchenne Muscular Dystrophy*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00428935>.
30. Clinicaltrials.gov 2014a *Studienregistereintrag 120137 (NCT01621581): AAV2-GDNF for Advanced Parkinson s Disease*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01621581>.
31. Clinicaltrials.gov 2014b *Studienregistereintrag 2008-135 (NCT01494805): Safety and Efficacy Study of rAAV.sFlt-1 in Patients With Exudative Age-Related Macular Degeneration (AMD)*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01494805>.
32. Clinicaltrials.gov 2014c *Studienregistereintrag 20140248 (NCT02161380): Safety Study of an Adeno-associated Virus Vector for Gene Therapy of Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) Caused by the G11778A Mutation (LHON GTT)*. U.S. National

- Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014,
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02161380>.
33. Clinicaltrials.gov 2014d *Studienregistereintrag AAV2-hRPE65v2-101 (NCT00516477): Safety Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00516477>.
34. Clinicaltrials.gov 2014e *Studienregistereintrag AAV2-hRPE65v2-102 (NCT01208389): Phase 1 Follow-on Study of AAV2-hRPE65v2 Vector in Subjects With Leber Congenital Amaurosis (LCA) 2*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01208389>.
35. Clinicaltrials.gov 2014f *Studienregistereintrag AAVPBGD-AIP-001 (NCT02082860): Phase I Gene Therapy Clinical Trial Using the Vector rAAV2/5-PBGD for the Treatment of Acute Intermittent Porphyria*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02082860>.
36. Clinicaltrials.gov 2014g *Studienregistereintrag AskBio009-101 (NCT01687608): Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy in Adults With Hemophilia B*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687608?term=NCT01687608&rank=1>.
37. Clinicaltrials.gov 2014h *Studienregistereintrag B2801001 (NCT01899092): Safety and Efficacy Study of Single Doses of TT-034 in Patients With Chronic Hepatitis C*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01899092>.
38. Clinicaltrials.gov 2014i *Studienregistereintrag CELL-001 (NCT00454818): Efficacy and Safety Study of Genetically Targeted Enzyme Replacement Therapy for Advanced Heart Failure (CUPID)*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00454818>.
39. Clinicaltrials.gov 2014j *Studienregistereintrag CELL-004 (NCT01643330; EUDRACT: 2012-001700-37): A Study of Genetically Targeted Enzyme Replacement Therapy for Advanced Heart Failure*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643330>.
40. Clinicaltrials.gov 2014k *Studienregistereintrag CHM09/01 (NCT01461213): Gene Therapy for Blindness Caused by Choroideremia*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01461213>.
41. Clinicaltrials.gov 2014l *Studienregistereintrag CIH-ZRP-201205001 (NCT01637805): Clinical Safety and Preliminary Efficacy of AAV-DC-CTL Treatment in Stage IV Gastric Cancer*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01637805>.
42. Clinicaltrials.gov 2014m *Studienregistereintrag CRO782 (NCT00534703, EUDRACT: 2007-002809-48): Investigation of the Safety and Feasibility of AAV1/SERCA2a Gene Transfer in Patients With Chronic Heart Failure and a Left Ventricular Assist Device (SERCA-LVAD)*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534703>.
43. Clinicaltrials.gov 2014n *Studienregistereintrag IAVI A003 (NCT01937455): A Phase I, Randomized, Blinded, Dose-escalation Study of rAAV1-PG9DP Recombinant AAV*

- Vector Coding for PG9 Antibody in Healthy Male Adults*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01937455>.
44. Clinicaltrials.gov 2014o *Studienregistereintrag IRB13-00627 (NCT02122952): Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02122952>.
45. Clinicaltrials.gov 2014p *Studienregistereintrag IRB201400137 (NCT02240407): Re-administration of Intramuscular AAV9 in Patients With Late-Onset Pompe Disease (AAV9-GAA IM)*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02240407>.
46. Clinicaltrials.gov 2014q *Studienregistereintrag P081252 (NCT01966887): AAV1-CMV-Serca2a GENE Therapy Trial in Heart Failure (AGENT-HF)*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966887>.
47. Clinicaltrials.gov 2014r *Studienregistereintrag P2-SAF-301 (NCT02053064): Long-term Follow-up of Sanfilippo Type A Patients Treated by Intracerebral SAF-301 Gene Therapy*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02053064?term=NCT02053064&rank=1>.
48. Clinicaltrials.gov 2014s *Studienregistereintrag PGTC PD-AAV004 (NCT00976352): Safety Study of Recombinant Adeno-Associated Virus Acid Alpha-Glucosidase to Treat Pompe Disease*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00976352>.
49. Clinicaltrials.gov 2014t *Studienregistereintrag Pro00008662 (NCT00590603): Trisenox, Ascorbic Acid and Bortezomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (AAV)*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00590603>.
50. Clinicaltrials.gov 2014u *Studienregistereintrag Pro00028599 (NCT02077361): An Open Label Clinical Trial of Retinal Gene Therapy for Choroideremia*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02077361>.
51. Clinicaltrials.gov 2014v *Studienregistereintrag RITAZAREM (NCT01697267): Rituximab Vasculitis Maintenance Study (RITAZAREM)*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01697267?term=NCT01697267&rank=1>.
52. Clinicaltrials.gov 2014w *Studienregistereintrag sFLT01-AMD-00106 (NCT01024998): Safety and Tolerability Study of AAV2-sFLT01 in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD)*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01024998>.
53. Clinicaltrials.gov 2014x *Studienregistereintrag UCSF-AADC-01 (NCT01973543): AADC Gene Therapy for Parkinson's Disease*. U.S. National Institutes of Health. Zugriff am: 20.10.2014, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01973543>.
54. Des Jarlais D. C., Lyles C. und Crepaz N. 2004 *Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement*. American Journal of Public Health 94 (3), S.361–366.
55. EU Clinical Trials Register 2012 *Studienregistereintrag CELL-004 (EUDRACT: 2012-001700-37): A Phase 2b, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter,*

- Random ized Study Evaluating the Safety and Efficacy of Intracoronary Adm inistration of MYDICAR® (AAVI/SERCA2a) in Subjects with Heart Failure.* European Medicines Agency (EMA). Zugriff am: 20.10.2014, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001700-37.
56. European Medicines Agency (EMA) 2004 *Protocol Assistance AAV-LPL gene therapy (AMT-010): Data on file.*
57. European Medicines Agency (EMA) 2012a *Assessment Report Glybera.* European Medicines Agency (EMA). Zugriff am: 25.07.2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002145/WC500135476.pdf.
58. European Medicines Agency (EMA) 2012b *Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation: Glybera (alipogene tiparvovec) for the treatment of lipoprotein lipase deficiency.* European Medicines Agency (EMA). Zugriff am: 08.09.2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2012/12/WC500135707.pdf.
59. European Medicines Agency (EMA) 2013 *Public summary of opinion on orphan designation Adeno-associated viral vector expressing lipoprotein lipase for the treatment of lipoprotein lipase deficiency.* European Medicines Agency (EMA). Zugriff am: 28.08.2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005625.pdf.
60. Gaudet D., Methot J., Dery S. et al. 2013 *Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAVI-LPL(S447X)) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial.* Gene therapy 20 (4), S.361–369.
61. Gaudet D., Methot J. und Kastelein J. 2012 *Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency.* Current opinion in lipidology 23 (4), S.310–320.
62. Gaudet D., Wal J. de, Tremblay K. et al. 2010 *Review of the clinical development of alipogene tiparvovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency.* Atherosclerosis 11 (1), S.55–60.
63. Haddley K. 2013 *Alipogene tiparvovec for the treatment of lipoprotein lipase deficiency.* Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998) 49 (3), S.161–170.
64. Higgins J. P. und Green S. 2008 *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* John Wiley & Sons, Chichester (UK).
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013 *Allgemeine Methoden: Version 4.1 vom 28.11.2013.* Zugriff am: 04.12.2013, https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapiere/allgemeine_methoden.3020.html.
66. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012a *Studienregistereintrag CT-AMT-011-01 (NCT01109498): A Study to Determine the Safety and Efficacy in Lipoprotein Lipase-Deficient Subjects After Intramuscular Administration of AMT-011, an Adeno-Associated Viral Vector Expressing Human Lipoprotein LipaseS447X.* International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 20.10.2014, <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01109498>.

67. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012b *Studienregistereintrag CT-AMT-011-02 (NCT00891306): An Open-label Study to Assess the Efficacy and Safety of Alipogene Tiparvovec (AMT-011), Human LPL [S447X], Expressed by an Adeno-Associated Viral Vector After Intramuscular Administration in LPL-deficient Adult Subjects*. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 20.10.2014, <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00891306>.
68. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012c *Studienregistereintrag CT-AMT-011-03 (NCT01448577): 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 CT-AMT-011-02*. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 20.10.2014, <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01448577>.
69. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012d *Studienregistereintrag CT-AMT-011-04 (NCT01447901): Prospective, Non-interventional, Non-randomised, Open-label, Adult Study to Assess the Long Term Biological Therapeutic Response to Alipogene Tiparvovec in Lipoprotein Lipase Deficiency (LPLD) and Comparing Postprandial Chylomicron Metabolism Following a Radiolabeled Meal in LPLD Subjects Previously Treated With Alipogene Tiparvovec (Studies CT-AMT-011-01 or -02) to Untreated LPLD Subjects (Study PREPARATION-02) and to Healthy Volunteers*. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 20.10.2014, <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01447901>.
70. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012e *Studienregistereintrag GTG001.06 (NCT01344798): Phase I Clinical Study of AAV1-gamma-sarcoglycan Gene Therapy for Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2C*. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 20.10.2014, <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01344798>.
71. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014a *Studienregistereintrag 438 (NCT00430768): Preclinical & Phase I/II Trials of AAV-AAT Vectors: Phase I Trial of Intramuscular Injection of a Recombinant Adeno-Associated Virus Alpha 1-Antitrypsin (rAAV1-CB-hAAT) Gene Vector to AAT-Deficient Adults*. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 20.10.2014, <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00430768>.
72. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014b *Studienregistereintrag CELL-001 (NCT00454818): A Phase 1/2 Trial of Intracoronary Administration of MYDICAR® (AAV1/SERCA2a) in Subjects With Heart Failure Divided Into Two Stages: Stage One Open-Label, Sequential Dose-Escalation Cohorts and Stage Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Control, Parallel Cohorts*. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 20.10.2014, <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00454818>.
73. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014c *Studienregistereintrag CELL-004 (EUDRACT 2012-001700-37): A Phase 2b, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Safety and Efficacy of Intracoronary Administration of MYDICAR® (AAV1/SERCA2a) in Subjects with Heart Failure - CUPID Phase 2b Trial*. International Clinical Trials Registry

- Plattform (ICTRP). Zugriff am: 20.10.2014,
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-001700-37-SE>.
74. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014d *Studienregistereintrag GTG001.06 (ISRCTN22225367): Phase I clinical study of AAV1-gamma-sarcoglycan gene therapy for limb girdle muscular dystrophy type 2C*. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 20.10.2014,
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN22225367>.
75. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014e *Studienregistereintrag P081252 (NCT01966887): Phase 2 Study of SERCA2a Gene Transfer in Patients With Severe Heart Failure*. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 20.10.2014, <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01966887>.
76. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014f *Studienregistereintrag CRO782 (NCT00534703): Investigation of the Safety and Feasibility of SERCA Gene Transfer in the Human Failing Heart Using an Adeno-associated Viral Vector*. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Zugriff am: 20.10.2014,
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00534703>.
77. Kaepfel C., Beattie S. G., Fronza R. et al. 2013 *A largely random AAV integration profile after LPLD gene therapy*. Nature medicine 19 (7), S.889–891.
78. Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2004 *Entscheidung der Kommission vom 08-03-2004 über die Ausweisung des Arzneimittels "Adeno-assoziiierter viraler vektor, der die lipoprotein- lipase exprimiert" als Arzneimittel für seltene Leiden*. Kommission der Europäischen Gemeinschaften. Zugriff am: 20.08.2014,
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200403087685/dec_7685_de.pdf.
79. Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2006a *Entscheidung der Kommission vom 18-XII-2006 über die Übertragung der Ausweisung des Arzneimittels "Adeno-assoziiierter viraler vektor, der die lipoprotein- lipase exprimiert" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates*. Kommission der Europäischen Gemeinschaften. Zugriff am: 06.05.2014,
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010082585168/dec_85168_de.pdf.
80. Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2006b *Entscheidung der Kommission vom 18-XII-2006 über die Übertragung der Ausweisung des Arzneimittels "Adeno-assoziiierter viraler vektor, der die lipoprotein- lipase exprimiert" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates*. Kommission der Europäischen Gemeinschaften. Zugriff am: 06.05.2014,
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006121818108/dec_18108_de.pdf.
81. PharmNet.Bund 2012a *Studienregistereintrag CELL-004 (EUDRACT: 2012-001700-37): A Phase 2b, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Random ized Study Evaluating the Safety and Efficacy of Intracoronary Administration of MYDICAR® (AAV1/SERCA2a) in Subjects with Heart Failure*. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Zugriff am: 20.10.2014,
www.pharmnet-bund.de.

82. PharmNet.Bund 2012b *Studienregistereintrag CLCQ 908B2302 (NCT01514461, EUDRACT: 2011-005535-68): A randomized, double-blind, placebo controlled study to assess efficacy, safety and tolerability of LCQ908 in subjects with Familial Chylomicronemia Syndrome*. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Zugriff am: 20.10.2014, www.pharmnet-bund.de.
83. PharmNet.Bund 2012c *Studienregistereintrag CLCQ 908B2305 (NCT01589237, EUDRACT: 2012-000802-32): An open label, 52-week, safety and tolerability extension to a randomized, double-blind, placebo controlled study of LCQ908 in subjects with Familial Chylomicronemia Syndrome*. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Zugriff am: 20.10.2014, www.pharmnet-bund.de.
84. Stroes E., Sonnemans M., van den Bulk N. und Kastelein J. 2010 *Patient and Environmental Safety of AMT-010 Gene Therapy for Up To 4 Years in Lipoprotein Lipase Deficiency (LPLD)*. *Atherosclerosis Supplements* 2010 (11), S.75.
85. Stroes E. S., Nierman M. C., Meulenberg J. J. et al. 2008 *Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipase S447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 28 (12), S.2303–2304.
86. uniQure biopharma B.V. 2014a *Studienbericht der Studie CT-AMT-011-02 und CT-AMT-11-02EXT: CT-AMT-011-02: An open-label study to assess the efficacy and safety of alipogene tiparvovec (AMT-011), human lipoprotein lipase S447X, expressed by an adeno-associated viral vector after intramuscular administration in lipoprotein lipase-deficient adult subjects CT-AMT-11-02EXT: An open-label extension study to assess the long-term efficacy and safety of alipogene tiparvovec (AMT-011), human lipoprotein lipase S447X, expressed by an adeno-associated viral vector in lipoprotein lipase-deficient adult subjects*. *Data on file*.
87. uniQure biopharma B.V. 2014b *Studienbericht der Studie PREPARATION-01-1.2 und CT-AMT-010-01: PREPARATION-01-1.2: Pre-monitoring LPL-deficient Patient Analysis Prior to Trial Enrolment in Triglyceride lowering LPL-Gene Therapy & CT-AMT-010-01: A Study to Determine the Safety and Efficacy in Lipoprotein Lipase-Deficient Subjects after Intramuscular Administration of AMT-010, an Adeno-Associated Viral Vector Expressing Human Lipoprotein Lipase S447X*. *Data on file*.
88. uniQure biopharma B.V. 2014c *Studienbericht Studie CT-AMT-011-01: A Study to Determine the Safety and Efficacy in Lipoprotein Lipase-Deficient Subjects after Intramuscular Administration of AMT 011, an Adeno Associated Viral Vector Expressing Human Lipoprotein Lipase S447X*. *Data on file*.
89. uniQure biopharma B.V. 2014d *Studienbericht Studie 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 CT-AMT-011-02*. *Data on file*.
90. uniQure biopharma B.V. 2014e *Zusätzliche Analysen zu den Studien CT-AMT-011-01, CT-AMT-011-02, , CT-AMT-011-03 und CT-AMT-011-05*. *Data on file*.
91. Wal J. de, Twisk J., Hermens W. et al. 2010 *Alipogene Tiparvovec Development: An Example of an Application of Gene Therapy Application Possibilities*. *Atherosclerosis Supplements* (11), S.65–83.

92. Wierzbicki A. S. und Viljoen A. 2013 *Alipogene tiparvovec: gene therapy for lipoprotein lipase deficiency*. Expert opinion on biological therapy 13 (1), S.7–10.
93. Windeler J. und Lange S. 2008 *Nutzenbewertung in besonderen Situationen – Seltene Erkrankungen*. Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ) (102), S.25–30.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine RCT Studien vor.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es liegen keine für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT Studien vor.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vor.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-72: Suche nach weiteren Untersuchungen in Embase

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2014	
Zeitsegment	1988 bis 2014 Woche 41	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	alipogene tiparvovec.af.	132
2	exp alipogene tiparvovec/	117
3	(AAV1 and S447X).af.	9
4	(amt010 or amt-010 or amt011 or amt-011).af.	24
5	glybera.af.	89
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	145
7	remove duplicates from 6	144

Tabelle 4-73: Suche nach weiteren Untersuchungen in Medline

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2014	
Zeitsegment	1946 bis jetzt	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	alipogene tiparvovec.af.	14
2	(AAV1 and S447X).af.	16
3	(amt010 or amt-010 or amt011 or amt-011).af.	4
4	glybera.af.	14
5	1 or 2 or 3 or 4	31
6	remove duplicates from 5	29

Tabelle 4-74: Suche nach weiteren Untersuchungen in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2014	
Zeitsegment	1991 bis September 2014	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	alipogene tiparvovec.af.	1
2	(AAV1 and S447X).af.	0
3	(amt010 or amt-010 or amt011 or amt-011).af.	1
4	glybera.af.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	1

Tabelle 4-75: Suche nach weiteren Untersuchungen in Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2014	
Zeitsegment	2005 bis September 2014	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	alipogene tiparvovec.af.	0
2	(AAV1 and S447X).af.	0
3	(amt010 or amt-010 or amt011 or amt-011).af.	0
4	glybera.af.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	0

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine RCT Studien vor.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vor.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-76: Suche nach weiteren Untersuchungen in Clinicaltrials.gov

Datenbank:	ClinicalTrials.gov
Homepage:	www.clinicaltrials.gov
Suchstrategie:	(AMT-010 OR AMT010 OR AMT011 OR AMT-011 OR Alipogene Tiparvovec OR Glybera OR AAV1 OR S447X) [TREATMENT]
URL	http://clinicaltrials.gov/ct2/results?show_xprt=Y&xprt=%28+AMT-010+OR+AMT010+OR+AMT011+OR+AMT-011+OR+Alipogene+Tiparvovec+OR+Glybera+OR+AAV1+OR+S447X+%29+[TREATMENT]
Filter:	Keiner
Recherche vom:	20.10.2014
Treffer:	45

Tabelle 4-77: Suche nach weiteren Untersuchungen in ICTRP

Datenbank:	ICTRP
Homepage:	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Suchstrategie:	AMT-010 or AMT010 or AMT011 or AMT-011 or alipogene tiparvovec or Glybera or AAV1 or S447X
Filter:	Keiner
Recherche vom:	20.10.2014
Treffer:	20 Einträge zu 11 Studien

Tabelle 4-78: Suche nach weiteren Untersuchungen in EU-CTR

Datenbank:	EU-CTR
Homepage:	www.clinicaltrialsregister.eu
Suchstrategie:	"AMT-010" OR "AMT010" OR "AMT011" OR "AMT-011" OR "Alipogene Tiparvovec" OR "Glybera" OR "AAV1" OR "S447X"
URL:	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%22AMT-010%22+OR+%22AMT010%22+OR+%22AMT011%22+OR+%22AMT-011%22+OR+%22Alipogene+Tiparvovec%22+OR+%22Glybera%22+OR+%22AAV1%22+OR+%22S447X%22
Filter:	Keiner
Recherche vom:	20.10.2014
Treffer:	1

Tabelle 4-79: Suche nach weiteren Untersuchungen in PharmNet.Bund

Datenbank:	PharmNet.Bund
Homepage:	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Suchstrategie:	?AMT-010? [active substance] ODER ?AMT-010? [Textfelder] ODER ?AMT-010? [product name/code] ODER ?AMT010? [active substance] ODER ?AMT010? [Textfelder] ODER ?AMT010? [product name/code] ODER ?AMT010? [Title] ODER ?AMT-010? [Title] (0) ?AMT-011? [active substance] ODER ?AMT-011? [Textfelder] ODER ?AMT-011? [product name/code] ODER ?AMT011? [active substance] ODER ?AMT011? [Textfelder] ODER ?AMT011? [product name/code] ODER ?AMT011? [Title] ODER ?AMT-011? [Title] (0) ?Alipogene Tiparvovec? [active substance] ODER ?Alipogene Tiparvovec? [Textfelder] ODER ?Alipogene Tiparvovec? [product name/code] ODER ?Glybera? [active substance] ODER ?Glybera? [Textfelder] ODER ?Glybera? [product name/code] ODER ?Glybera? [Title] ODER ?Alipogene Tiparvovec? [Title] (2) ?AAV1? [active substance] ODER ?AAV1? [Textfelder] ODER ?AAV1? [product name/code] ODER ?S447X? [active substance] ODER ?S447X? [Textfelder] ODER ?S447X? [product name/code] ODER ?S447X? [Title] ODER ?AAV1? [Title] (3)
Filter	keiner
Recherche vom:	20.10.2014
Treffer:	3 Studien (5 Treffer zu 3 Studien)

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine RCT Studien vor.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vor.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-80: Liste der im Volltext-Screening ausgeschlossenen Referenzen mit Ausschlussgrund

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund entsprechend den Ein- und Ausschlussgründen aus Abschnitt 4.2.2
1	Gaudet et al. 2012	A2 zutreffend
2	Kaoppel et al. 2013	E3 nicht zutreffend
3	Wal et al. 2010	A3 zutreffend
4	Wierzbicki und Viljoen 2013	A2 zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine RCT Studien vor.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vor.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-81: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Referenzen der Studienregister

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz	Ausschlussgrund entsprechend den Ein- und Ausschlussgrün- den aus Abschnitt 4.2.2
1	CT-AMT-011-04 NCT01447901	Clinicaltrials.gov 2012c; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012d	nicht abgeschlossen, A3 zutreffend
2	A001 NCT00482027	Clinicaltrials.gov 2013c	E1 nicht zutreffend
3	AAV001 NCT00377416	Clinicaltrials.gov 2013d	E1 nicht zutreffend
4	AAVhAADC2003 NCT00229736	Clinicaltrials.gov 2013g	E1 nicht zutreffend
5	AAV2-hFIX16-LTFU-01 NCT00515710	Clinicaltrials.gov 2013e	E1 nicht zutreffend
6	AAV8-hFIX19-101 NCT01620801	Clinicaltrials.gov 2013f	E1 nicht zutreffend
7	AAV2-hRPE65v2-101 NCT00516477	Clinicaltrials.gov 2014d	E1 nicht zutreffend
8	AAV2-hRPE65v2-102 NCT01208389	Clinicaltrials.gov 2014e	E1 nicht zutreffend
9	AAVPBGD-AIP-001 NCT02082860	Clinicaltrials.gov 2014f	E1 nicht zutreffend
10	AGTC-AAT-002 NCT01054339	Clinicaltrials.gov 2013h	E1 nicht zutreffend
11	AGTC-RPE65-002 NCT00749957	Clinicaltrials.gov 2013i	E1 nicht zutreffend
12	AskBio009-101 NCT01687608	Clinicaltrials.gov 2014g	E1 nicht zutreffend
13	B2801001 NCT01899092	Clinicaltrials.gov 2014h	E1 nicht zutreffend
14	CCRI IRB05-00118 NCT00428935	Clinicaltrials.gov 2013j	E1 nicht zutreffend

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz	Ausschlussgrund entsprechend den Ein- und Ausschlussgrün- den aus Abschnitt 4.2.2
15	CELL-001, CUPID Trial NCT00454818	Clinicaltrials.gov 2014i; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014b	E1 nicht zutreffend
16	CELL-004, NCT01643330 2012-001700-37	Clinicaltrials.gov 2014j; EU Clinical Trials Register 2012; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014c; PharmNet.Bund 2012a	E1 nicht zutreffend
17	CERE-110-01 NCT00087789	Clinicaltrials.gov 2010	E1 nicht zutreffend
18	CERE-120-02 NCT00400634	Clinicaltrials.gov 2012a	E1 nicht zutreffend
19	CERE-120-09 NCT00985517	Clinicaltrials.gov 2012b	E1 nicht zutreffend
20	CHM09/01 NCT01461213	Clinicaltrials.gov 2014k	E1 nicht zutreffend
21	CIH-ZRP-201205001 NCT01637805	Clinicaltrials.gov 2014l	E1 nicht zutreffend
22	CLCQ908B2302 NCT01514461 2011-005535-68	(PharmNet.Bund 2012b)	E2 nicht zutreffend
23	CLCQ908B2305 NCT01589237 2012-000802-32	(PharmNet.Bund 2012c)	E2 nicht zutreffend
24	CRO782 NCT00534703 2007-002809-48	Clinicaltrials.gov 2014m; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014f	E1 nicht zutreffend
25	GTG001.06 NCT01344798 ISRCTN22225367	Clinicaltrials.gov 2011d; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012e, 2014d	E1 nicht zutreffend
26	IAMI A002 NCT00888446	Clinicaltrials.gov 2012d	E1 nicht zutreffend
27	IAMI A003 NCT01937455	Clinicaltrials.gov 2014n	E1 nicht zutreffend

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz	Ausschlussgrund entsprechend den Ein- und Ausschlussgrün- den aus Abschnitt 4.2.2
28	IRB13-00627 NCT02122952	Clinicaltrials.gov 2014o	E1 nicht zutreffend
29	IRB201400137 NCT02240407	Clinicaltrials.gov 2014p	E1 nicht zutreffend
30	NRGX-GAD-02 NCT00643890	Clinicaltrials.gov 2012e	E1 nicht zutreffend
31	P081252 NCT01966887	Clinicaltrials.gov 2014q; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014e	E1 nicht zutreffend
32	P2-SAF-301 NCT02053064	Clinicaltrials.gov 2014r	E1 nicht zutreffend
33	PGTC PD-AAV004 NCT00976352	Clinicaltrials.gov 2014s	E1 nicht zutreffend
34	Pro00028599 NCT02077361	Clinicaltrials.gov 2014u	E1 nicht zutreffend
35	Pro00008662 NCT00590603	Clinicaltrials.gov 2014t	E1 nicht zutreffend
36	RITAZAREM NCT01697267	Clinicaltrials.gov 2014v	E1 nicht zutreffend
37	sFLT01-AMD-00106 NCT01024998	Clinicaltrials.gov 2014w	E1 nicht zutreffend
38	UCSF-AADC-01 NCT01973543	Clinicaltrials.gov 2014x	E1 nicht zutreffend
39	5U54 AR050733 U54AR050733 5U54AR050733 IRB07-00329 NCT00494195	Clinicaltrials.gov 2013b	E1 nicht zutreffend

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz	Ausschlussgrund entsprechend den Ein- und Ausschlussgrün- den aus Abschnitt 4.2.2
40	438, R01HL069877-03 Grant 1 R01 HL069877-03 NIH 0404-638, GCRC # 611 UF IBC RD 2630 AGTC-AAV1-001 WIRB # 20052374 NCT00430768	Clinicaltrials.gov 2013a; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014a	E1 nicht zutreffend
41	13G01 NCT00126724	Clinicaltrials.gov 2009	E1 nicht zutreffend
42	2008-135 NCT01494805	Clinicaltrials.gov 2014b	E1 nicht zutreffend
43	120137 NCT01621581	Clinicaltrials.gov 2014a	E1 nicht zutreffend
44	20140248 NCT02161380	Clinicaltrials.gov 2014c	E1 nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-82 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-82 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Keine RCT Studie vorliegend
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Keine RCT Studie vorliegend.

Zur Darstellung der Methodik der unter weiteren Untersuchungen aufgenommen Studien wurde auf eine Bewertung nach TREND zurückgegriffen, da es sich bei den Studien mit Alipogentiparvovec (AMT-011) oder dem Vorläuferprodukt AMT-010 nicht um RCT Studien handelt.

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PREPARATION-01-1.2 und CT-AMT-010-01

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
1	Titel und Zusammenfassung	<p><u>PREPARATION-01-1.2 (PREP-01):</u> Pre-monitoring LPL-deficient Patient Analysis Prior to Trial Enrolment in Triglyceride lowering <i>LPL</i>-Gene Therapy.</p> <p>PREP-01 ist eine Beobachtungsstudie an Patienten mit Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD), bei denen die Nüchtern-Triglyzeridkonzentration über einen Zeitraum von drei bis 17 Monaten gemessen wurde. Es wurde keine Prüfmedikation verabreicht. Die Patienten mussten lediglich eine fettarme Diät einhalten. Patienten mit einem medianen Nüchtern-Triglyzeridwert von >10 mmol/L am Ende der PREP-01-Studie konnten in die Studie CT-AMT-010-01 eingeschlossen werden.</p> <p><u>CT-AMT-010-01:</u> 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}.</p> <p>Die Studie ist eine monozentrische, offene Studie zur Bestimmung der maximal tolerierbaren Dosierung des Wirkstoffes AMT-010 durch Verabreichung einer Einzeldosis bei Patienten mit LPLD. Es wurden nur die Patienten eingeschlossen, die an der PREP-01-Studie teilgenommen hatten, einen Triglyzeridwert von >10 mmol/L aufwiesen und ihre Diät eingehalten hatten.</p> <p>Der Studiensponsor war UniQure biopharma B. V. (früher: Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B. V.).</p>	1, 5, 34, 36
2	Einleitung Hintergrund	<p>LPL ist das wichtigste Enzym im Metabolismus der zirkulierenden triglyzeridreichen Lipoproteine. Es ist verantwortlich für eine effiziente Verteilung der Triglyzeride auf die peripheren Organe (z.B. Skelettmuskulatur und Herzmuskel). Im nüchternen Zustand baut LPL in erster Linie aus der Leber abgeleitete Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) ab. Im gesättigten Zustand werden jedoch mit Triglyzeriden geladene Chylomikronen, die durch Nahrung aufgenommene Fette tragen, ebenfalls durch LPL bereinigt. Für Chylomikronen ist LPL der wichtigste Abbauweg. Durch die LPL-Aktivität wird der postprandiale Anstieg der Chylomikronen normalerweise innerhalb weniger Stunden nach der Mahlzeit behoben.</p>	30f

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>LPLD ist eine seltene autosomale rezessiv-erbliche Erkrankung, die durch homozygote oder gemischt heterozygote Mutationen im LPL-Gen verursacht wird. Sie resultiert in einer Chylomikronämie und daher in einer sehr hohen Konzentration an zirkulierenden triglyzeridreichen Lipoproteinen. Patienten mit einer LPLD weisen in der Regel einen Nüchtern-Triglyzeridwert von >11 mmol/L im Plasma auf, der bis 113 mmol/L ansteigen kann.</p> <p>Der Normalwert der Nüchtern-Triglyzeridkonzentration liegt zwischen 1 und 2,3 mmol/L.</p> <p>Die Erkrankung kann sich in der Kindheit durch schwere Bauchschmerzen, wiederholte kolikartige Schmerzen, wiederholte Episoden von Pankreatitis und Gedeihstörungen bemerkbar machen. Im Rahmen einer körperlichen Untersuchung können eruptive Xanthome, Lipämie retinalis und Hepatosplenomegalie entdeckt werden.</p> <p>Die Schwere der Symptome ist proportional zum Grad der Chylomikronämie. Die schlimmste Komplikation, die mit LPLD in Verbindung gebracht wird, ist Pankreatitis, die zur Aufnahme in der Intensivstation führen kann. Eine schwere Pankreatitis kann zu einer chronischen Pankreatitis führen, die letztlich in endokriner und exokriner Pankreasinsuffizienz resultiert.</p> <p>Deshalb sollte das Risiko einer Pankreatitis durch die Aufrechterhaltung eines Nüchtern-Triglyzeridwertes zwischen 11 und 23 mmol/L minimiert werden.</p> <p>Die Therapie der LPLD erfolgt durch eine starke Reduktion der Fettzufuhr auf weniger als 20% der täglichen Kalorienaufnahme. Eine Compliance mit diesem Diätplan ist sehr schwierig. Selbst mit einer guten Compliance ist die Diät hinsichtlich einer Reduktion der Chylomikronämie und des Triglyzeridlevels oft uneffektiv.</p> <p>Aus diesem Grund bleibt für die Patienten mit einer LPLD das erhöhte Risiko einer möglichen Pankreatitis mit letalen Folgen erhalten.</p> <p>Derzeit existiert kein triglyzeridsenkender Wirkstoff, der den Krankheitsverlauf reguliert, so dass es sich bei den Patienten um Hochrisikopatienten für Morbidität und Mortalität handelt.</p> <p>Eine Enzym austauschtherapie wird aufgrund der kurzen intravaskulären Halbwertszeit der LPL-Proteine (ca. 15 Minuten) als uneffektiv eingeschätzt.</p> <p>Infolge der Abwesenheit einer effektiven Therapie, wird eine Genterapie als mögliche Behandlung der LPLD vorgestellt.</p> <p>Begründung der Studie</p> <p>Um die Charakteristika der Patienten zum Studienbeginn mit den Ergebnissen nach der Wirkstoffverabreichung besser vergleichen zu können, wurden die Ergebnisse der Vorstudie PREP-01 sowie der Studie CT-AMT-010 kombiniert dargestellt.</p> <p>Das Ziel dieser Studie, mit erstmaligem Wirkstoffeinsatz am Menschen, war es, die Sicherheit der AMT-010-Dosierung festzustellen und Daten zur Aktivität des umgewandelten LPL-Genes zu erlangen.</p> <p>Aufgrund bestimmter Eigenschaften der LPLD erscheint eine Genterapie zur Behandlung geeignet. Nichtklinische Daten zeigten,</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>dass das Niveau der LPL-Aktivität von weniger als 10 % des Normalwertes in einer Auflösung der Lipämie in LPL-/-Mäusen resultierte, wodurch ein breiter therapeutischer Bereich angenommen werden kann. Die Skelettmuskulatur kann ein Zielbereich der Wirkstoffverabreichung sein, da sie quantitativ die wichtigste natürliche Stelle der LPL-Produktion ist und durch (intramuskuläre) Injektion leicht erreicht werden kann. Es wird erwartet, dass eine intramuskuläre Injektion im Vergleich zur intravaskulären Verabreichung die systemische Verteilung verringern kann.</p>	
	Methoden		
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungs-aufbau)	<p>Beide Studien waren monozentrisch und wurden im Academic Medical Center (AMC) in Amsterdam, Niederlande, durchgeführt.</p> <p><u>PREP-01:</u> Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer diagnostizierten Hyperchylomikronämie Typ 1 und mit folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ LPL-Aktivität nach Heparin-gabe <25 % der Normalaktivität ○ Konzentration der Triglyzeride im Plasma >95. Perzentil für Alter und Geschlecht • Alter ≥18 Jahre • Vollumfängliche Zustimmung zum Ablauf und sämtlichen Anforderungen der Studie (z.B. Einhaltung einer Diät) • Freiwillig unterzeichnete, schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer entzündlichen Muskelerkrankung (z.B. Myositis, Myopathien, Rhabdomyolyse) • Jede aktuelle oder relevante abgeklungene schwerwiegende, ernsthafte oder instabile physische oder psychische Erkrankung, jede Gesundheitsstörung, die es dem Patienten hätte unmöglich machen können, die Studie zu beenden, oder jegliche Situation, für die ein übermäßiges Risiko von der Studienmedikation ausgegangen wäre (z. B. bösartige Neoplasien) • Aktive Infektionskrankheit jeglicher Art • Body-Mass-Index (BMI) >35 kg/m² • Alkohol- oder anderer Suchtmittelmissbrauch in jüngster Vergangenheit • Gebrauch von Medikation mit bekannter immunsuppressiver Wirkung • Schwangerschaft oder Stillzeit • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb der letzten 30 Tagen vor dem Screening 	28, 35ff

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Gründe für Studienabbruch (PREP-01)</p> <p>Patienten wurden vorzeitig aus der Studie entfernt, wenn sie ihr Einverständnis entzogen haben, ihre Nachbeobachtung nicht möglich war, sie verstarben oder in die Studie CT-AMT-010-01-Studie eingeschrieben wurden.</p> <p><u>CT-AMT-010-01:</u></p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an der Studie PREP-01 • Höhe des Triglyzeridwertes >10 mmol/L trotz Einhaltung einer fettarmen Diät <p>Zusätzlich wurden folgende Eignungskriterien im Protokoll festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit diagnostizierter LPLD sollten folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ LPL-Aktivität nach Heparin-gabe ≤20% der Normalaktivität ○ Bestätigte Homozygotie oder gemischte Heterozygotie der Mutationen im LPL-Gen ○ Konzentration des LPL im Plasma nach Heparin-gabe >5% der Normalkonzentration ○ Mediane Nüchtern-Triglyzeridkonzentration im Plasma >10 mmol/L, wie während der Studie PREP-01 bestimmt • Guter physischer Allgemeinzustand und nach Meinung des Prüfarztes keine anderen klinisch signifikanten oder relevanten Auffälligkeiten hinsichtlich der Krankheitsgeschichte, der körperlichen Untersuchung und des Routinelabors bei den Patienten vor Beginn der Studie • Alter ≥18 Jahre • Frauen im reproduktiven Zustand sollten entweder nicht gebärfähig sein oder einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und nicht stillen. Sie sollten adäquate Verhütungsmethoden anwenden. Ihr Partner sollte mechanische Verhütungsmethoden für die Dauer der Studie (12 Wochen) verwenden. • Männer sollten eine mechanische Empfängnisverhütung durchführen. Ihre Partnerin sollte adäquate Verhütungsmethoden verwenden. Zudem sollten beide gewillt sein, dies so lange fortzusetzen, bis drei konsekutive Samenstichproben, die mindestens 75 Tage nach der Verabreichung entnommen worden waren, mit einem negativen Ergebnis für die AMT-010 DNA vorlagen. • Vollumfängliche Zustimmung zum Ablauf und sämtlichen Anforderungen der Studie (z.B. Einhaltung einer Diät) • Freiwillig unterzeichnete, schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme 	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Apolipoprotein C-II-Defizienz • Vorliegen einer entzündlichen Muskelerkrankung (z.B. Myositis, Myopathien, Rhabdomyolyse) • Jede aktuelle oder relevante abgeklungene schwerwiegende, ernsthafte oder instabile physische oder psychische Erkrankung, jede Gesundheitsstörung, die es dem Patienten hätte unmöglich machen können, die Studie zu beenden, oder jegliche Situation, für die ein übermäßiges Risiko von der Studienmedikation ausgegangen wäre (z. B. bösartige Neoplasien) • Aktive Infektionskrankheit jeglicher Art • Thrombozytenanzahl $<100 \times 10^9/L$ • Hämoglobin-Wert $<7,0 \text{ mmol/L}$ • Leberfunktionsstörungen (Bilirubin $>2,50 \times$ des Normalwertes, Transaminase $>3 \times$ der Obergrenze des Normalwertes (ULN)) • Kreatinkinase $>3 \times$ ULN • Kreatinin $>3 \times$ ULN • Abnormale Blutungszeit, Thromboplastinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit außerhalb des Normbereichs • Seropositiv für das humane Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B oder Hepatitis C • Stark ausgeprägte Adipositas (BMI $>30 \text{ kg/m}^2$) • Missbrauch von Alkohol oder anderen Substanzen wie Barbituraten, Cannabinoiden und Amphetaminen in der jüngsten Anamnese • Positiver Urintest auf Drogenmissbrauch • Behandlung mit Arzneimitteln, die eine immunsuppressive Wirkung haben • Einnahme gerinnungshemmender Medikamente • Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage an einer anderen klinischen Studie teilgenommen oder ein anderes Prüfpräparat eingenommen hatten. <p>Studienteilnehmer hatten das Recht, die Studie zu jedem Zeitpunkt abzubrechen. In diesem Fall wurde darauf geachtet, die Ergebnisse möglichst vollständig zu erfassen. Studienteilnehmer konnten von der Studie ausgeschlossen werden bei zwischenzeitlicher Erkrankung, unerträglichen unerwünschten Ereignissen (UE), wenn dies nach Einschätzung des Studienpersonals im Interesse des Teilnehmers war, inakzeptable Verletzungen des Studienprotokolls oder aus anderen Gründen.</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
4	Intervention	<p><u>PREP-01:</u></p> <p>In dieser Studie gab es keine medikamentöse Intervention. Die Patienten sollten lediglich eine fettarme Diät (max. 20-25 % Aufnahme von Fetten in der Nahrung pro Tag) einhalten. Ziel war es, geeignete Patienten für die Teilnahme an der Folgestudie CT-AMT-010-01 zu finden.</p> <p>Nach der Einverständniserklärung (Woche -1) und in den Wochen 3, 7, 11, 15 und 21 dokumentierten die Patienten ihre Essensaufnahme jeweils über drei aufeinanderfolgende Tage in einem Diättagbuch, das anschließend von einem Diätassistenten ausgewertet und mit den Patienten telefonisch besprochen wurde. In den Wochen 0, 4, 8, 12, 16 und 22 wurde den Patienten zusätzlich eine Blutprobe entnommen. Zur Reduzierung der Ergebnisvariabilität der Fettstoffwechselfparameter wurde vor der Blutabnahme eine Zeit von 10 bis 12 Stunden ohne Nahrungsaufnahme vorgeschrieben.</p> <p><u>CT-AMT-010-01:</u></p> <p>In der Studie wurden unterschiedliche Dosierungen des Wirkstoffs AMT-010 als Einmalgabe intramuskulär injiziert.</p> <p>AMT-010 ist ein rekombinanter Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 1 (AAV1) Vektor, der die humane LPL-Genvariante LPL^{S447X} exprimiert. Der Hersteller ist UniQure (früher AMT).</p> <p>Es war eine Dosiseskulation in drei Kohorten geplant. Dadurch sollte die maximal tolerierte Dosis bestimmt werden.</p> <p>Geplantes Dosiseskulationsschema</p> <p>Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmerzahl: 2-4 • Injektionsstellen: 40 • Dosis/Stelle (gc): $1,7 \times 10^{11}$ • Dosis/kg (gc): 1×10^{11} • Gesamtdosis (gc) (bei angenommenen 70 kg Körpergewicht): 7×10^{12} • Injektionsvolumen (mL): 20 • Injektion in Muskeln: Obere Beinmuskulatur <p>Kohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmerzahl: 2-4 • Injektionsstellen: 60 • Dosis/Stelle (gc): $3,5 \times 10^{11}$ • Dosis/kg (gc): 3×10^{11} • Gesamtdosis (gc) (bei angenommenen 70 kg Körpergewicht): $2,1 \times 10^{13}$ • Injektionsvolumen (mL): 30 • Injektion in Muskeln: Obere und untere Beinmuskulatur 	38f, 40, 41ff

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Kohorte 3 (diese Gruppe wurde aufgrund fehlender Studienteilnehmer nicht untersucht):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Teilnehmerzahl: 2-4 • Injektionsstellen: 80 • Dosis/Stelle (gc): $8,8 \times 10^{11}$ • Dosis/kg (gc): 1×10^{12} • Gesamtdosis (gc) (bei angenommenen 70 kg Körpergewicht): 7×10^{13} • Injektionsvolumen (mL): 40 • Injektion in Muskeln: Obere und untere Beinmuskulatur <p>Die Dosisescalation sollte nach folgenden Kriterien erfolgen: Falls 2 Patienten in einer Gruppe keine dosisvermindernde Toxizität (DLT) (definiert als das Auftreten einer mit der Gabe des Medikaments verbundenen Toxizität vom Grad 3 oder höher oder einer Neurotoxizität vom Grad 2 während der Gabe des Medikaments) aufwiesen und sich der mediane Nüchtern-Triglyceridwert mindestens eines Patienten zwischen Woche 2 und 4 innerhalb der Zielspanne befand (>5 und <10 mmol/L), erhielten zwei weitere Teilnehmer dieselbe Dosis. Wenn 2 Patienten in einer Gruppe keine DLT aufwiesen und sich der mediane Nüchtern-Triglyceridwert beider Patienten zwischen Woche 2 und 4 oberhalb der Zielspanne befand (>10 mmol/L), erhielten, sollten zwei Patienten in die nächsthöhere Dosierungsgruppe eingeschlossen werden.</p> <p>Zeit und Auswahl der Wirkstoffverabreichung in der Studie Aufgrund der Ergebnisse in Tierversuchen wurde eine Dosis von $\geq 1 \times 10^{11}$ gc/kg AMT-010 als minimal wirksame Dosis für die Patienten festgelegt. Ziel war es, die Anzahl der Teilnehmer zu minimieren, die eine niedrige, therapeutisch unwirksame Dosierung erhielten.</p> <p>Die Anzahl der Injektionsstellen stieg bei jeder Dosisgruppe an, um die Dosis je Einstichstelle bei $\leq 1 \times 10^{12}$ gc zu halten, weil Studien an LPL^{-/-}-Katzen aufgezeigt hatten, dass bis zu dieser Dosierung pro Einstichstelle die Produktion des LPL^{S447X}-Proteins linear bleibt.</p> <p>Zeit und Auswahl der Wirkstoffverabreichung für jeden Patienten Die Dosis für jeden Patienten wurde anhand der Zuordnung zu einer Kohorte bestimmt.</p> <p>Es lagen mindestens zwei Wochen zwischen der Dosisgabe bei den Patienten derselben Kohorte und vier Wochen zwischen der Dosisgabe bei dem letzten Patienten einer Kohorte und bei dem ersten Patienten der nachfolgenden Kohorte. Diese Vorgehensweise diente der Überprüfung von Sicherheits- und Wirksamkeitseindpunkten.</p> <p>Insgesamt betrug der Beobachtungszeitraum nach der AMT-010-Injektion 12 Wochen mit einer anschließenden Langzeit-Nachbeobachtung von bis zu fünf Jahren. Der Verabreichung der</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Studienmedikation vorgeschaltet war eine 14-tägige Screening-Periode. Messungen von Triglyzerid, Gesamtcholesterin und der AVV- und LPL-Antikörper sowie die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) fanden in jeder Woche statt.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Studienprozeduren mit Angabe der Erhebungszeitpunkte findet sich in Tabelle 3 im Abschnitt 9.4.2.8 des Studienberichts (uniQure biopharma B.V. 2014b).</p>	
5	Ziele	<p><u>PREP-01:</u></p> <p>Die Schwankungen der Triglyzeridkonzentrationen im Blutplasma bei LPLD-Patienten kommen in der Regel durch das Einhalten einer Diät zustande. Um weitere Erkenntnisse bezüglich der Nüchtern-Triglyzeridwerte bei Patienten mit LPLD während einer fettarmen Diät zu gewinnen, waren die Nüchtern-Triglyzeridwerte zu verschiedenen Zeitpunkten zu bestimmen.</p> <p><u>CT-AMT-010-01:</u></p> <p>Primäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit von AMT-010 • Reduktion des medianen Nüchtern-Triglyzeridwertes auf ≤ 10 mmol/L oder um 40 % 12 Wochen nach Verabreichung der Medikation, in Kombination mit einer Diät <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der biologischen Aktivität und Expression des LPL^{S447X}-Transgenprodukts • Beurteilung der möglichen Immunantwort gegen das LPL^{S447X}-Transgenprodukt und den AAV-Vektor • Bewertung des AMT-010-Abbaus im Körper 	33
6	Zielkriterien	<p><u>PREP-01:</u></p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Messung der Nüchtern-Triglyzeridwerte zu bestimmten Zeitpunkten</p> <p><u>CT-AMT-010-01:</u></p> <p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sicherheit:</u> Primärer Sicherheitsendpunkt war die Entwicklung einer intolerablen dosislimitierenden Toxizität Grad 3 oder höher infolge der Wirkstoffverabreichung und jede Form einer Neurotoxizität Grad 2 während der Injektion oder zu irgendeinem Zeitpunkt in der Nachbeobachtungsphase. Sicherheitsparameter waren Serumchemie und -hämatologie, Urinanalyse, Muskel-MRT und UEs. • <u>Wirksamkeit:</u> Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der mediane Triglyzeridwert im Nüchternplasma. Eine Respons lag vor bei einer Reduktion des Triglyzeridwertes auf ≤ 10 mmol/L oder um 40 % über einen Zeitraum bis 12 Wochen nach der 	51f

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Wirkstoffinjektion, in Kombination mit einer fettarmen Diät.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ausdruck und biologische Aktivität des LPL^{S447X}-Transgenprodukts:</u> Die Bestimmung der biologischen Aktivität des LPL^{S447X}-Transgenprodukts erfolgte im Postheparin-Plasma sowie in Muskelbiopsieproben, die zwischen 10 und 36 Wochen nach der AMT-010-Injektion entnommen worden waren. Eine zusätzliche Bestimmung der LPL-Proteinmasse im Postheparin-Plasma mittels ELISA erbrachte kein klares Ergebnis. • <u>Lipide und Lipoprotein-Profil:</u> Neben der Gesamttriglyzeridkonzentration wurden weitere Lipid-Parameter hinsichtlich ihres Metabolismus und ihrer Reaktion auf die Injektion der Prüfmedikation analysiert. • <u>Immunantwort und Zytokine:</u> Blut und Serum wurden auf eine humorale und zelluläre Immunantwort gegen das AAV1-Kapsid und das LPL^{S447X}-Transgenprodukt getestet. Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor (TNF)-α-Serumkonzentrationen wurden unmittelbar vor und einen Tag nach der AMT-010-Gabe gemessen. • <u>Bewertung des AMT-010-Abbaus:</u> Der Abbau von AMT-010 wurde anhand der AMT-010 DNA Sequenzen in den Körperflüssigkeiten bewertet, unter Verwendung der quantitativen Polymerasekettenreaktion, bis drei konsekutive Stichproben für die AMT-010-DNA negativ waren. Um die Möglichkeit einer Übertragung über Keimbahnen zu bewerten, sollten Samen-Stichproben getestet werden, bis drei aufeinander folgende Stichproben negativ waren. Während des Follow-up sollten weitere Stichproben mindestens 75 Tage nach Verabreichung erfasst werden, es sei denn, drei negative Stichproben lagen vor. 	
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien)	<p><u>PREP-01:</u> LPLD ist weltweit eine seltene Erkrankung. Die geschätzten Prävalenzen liegen zwischen 1:1.000.000 und 1:5.000 (Gründereffekt-basiert für eine kleine Region in Quebec/Kanada). Die Fallzahl wurde auf Basis der geschätzten Prävalenz der LPLD in den Niederlanden bestimmt, die mit etwa 1:500.000 angegeben wird. Es wurde daher von einer Studienteilnahme von bis zu 30 Patienten ausgegangen.</p> <p>Insgesamt nahmen 18 Patienten mit Hypertriglyzeridämie und verminderter LPL-Aktivität an der Studie teil.</p> <p><u>CT-AMT-010-01:</u> Für diese Studie wurde mit vier bis acht möglichen Patienten</p>	36, 44, 59ff, 75

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>gerechnet. Insgesamt konnten neun Patienten aufgenommen werden, die erfolgreich an der PREP-01-Studie teilgenommen hatten. Acht Patienten erhielten eine Injektion der Prüfmedikation, AMT-010. Eine Patientin wurde bei der Voruntersuchung positiv auf Hepatitis B getestet und daher von der Studienteilnahme und der Medikation mit AMT-010 ausgeschlossen.</p> <p>Aufgrund des explorativen Charakters der Studie erfolgten weder eine formale Hypothesentestung noch eine formale Berechnung der Fallzahl.</p>	
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p><u>PREP-01:</u> Den Patienten wurde eine Identifikationsnummer in aufsteigender Reihenfolge zugeteilt.</p> <p><u>CT-AMT-010-01</u> Die Patienten wurden fortlaufend in die Studie aufgenommen, nachdem sie die Einverständniserklärung unterschrieben hatten, und erhielten eine neue Identifikationsnummer. In der Ergebnisdarstellung wurden die einzelnen Patienten mittels Kombination der Nummern aus beiden Studien identifiziert.</p>	41, 61, 65
9	Verblindung	Die Studien waren unverblindet.	41
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Kleinste Analyseeinheit: Patient</p> <p>Analytische Methode: Keine Angabe hierzu gegeben.</p>	63, 76
11	Statistische Methoden	<p><u>PREP-01:</u> Die Studienpopulation wurde in drei Gruppen eingeteilt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit nachweislich homozygoten oder gemischt heterozygoten LPL-Mutationen, die an der Studie CT-AMT-010-01 teilnahmen. 2. Patienten mit nachweislich homozygoten oder gemischt heterozygoten LPL-Mutationen, die nicht an der Studie CT-AMT-010-01 teilnahmen. 3. Patienten, bei denen keine LPL-Mutationen identifiziert werden konnten und die nicht an der Studie CT-AMT-010-01 teilnahmen. <p>Für die Triglyzeridwerte wurden zusammenfassende Statistiken präsentiert in Form von arithmetischem Mittel mit Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum, oder der Anzahl mit Prozentangabe der Werte zu jedem Messzeitpunkt sowohl für die Gesamtpopulation als auch für jede der drei Subpopulationen und jeden einzelnen Patienten.</p> <p>Patienten mit einem Triglyzeridwert ≥ 10 mmol/L konnten in die Hauptstudie CT-AMT-010-01 aufgenommen werden.</p> <p><u>CT-AMT-010-01:</u> Die Darstellung der zusammenfassenden Statistiken für die Triglyzeridwerte erfolgte analog zur Studie PREP-01.</p>	57, 59, 63, 80

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Die medianen Triglyzeridwerte wurden folgendermaßen berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Injektion die letzten sechs Werte aus der PREP-01-Studie und der Screeningwert aus der Studie CT-AMT-010-01 • Nach der Injektion alle Werte bis einschließlich Woche 12 <p>Eine statistische post-hoc Analyse der Triglyzeride wurde für die kombinierten Werte aus beiden Studien bis zu 12 Wochen nach der Injektion durchgeführt. Hierzu wurden die Werte vor und nach der Injektion in einem linearen gemischten Modell mit t-Test und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Ergänzend erfolgte eine Datenauswertung mittels dichotomer Methode.</p> <p>Für alle durchgeführten Labortests wurden deskriptive Statistiken sowie Kreuztabellen für Vor- und Nachbeobachtungen erstellt.</p> <p>Die Vitalparameter und ihre Veränderungen nach Studienbeginn sowie die Veränderungen im Elektrokardiogramm wurden durch die Anzahl der Beobachtungen, das Mittel, den Median, die Standardabweichung, das Minimum und Maximum je nach Gruppen der verabreichten Dosis zusammengefasst.</p>	
	Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle, Abbildung 5)	<p><u>PREP-01</u></p> <p>18 Patienten wurden in die Vorstudie PREP-01 aufgenommen, von denen sechs keine LDL-Mutationen aufwiesen und daher für eine Teilnahme an der Hauptstudie CT-AMT-010 nicht in Frage kamen (ein Patient verstarb vor Abschluss der PREP-01-Studie an Herzversagen).</p> <p>Von den verbliebenen 12 Patienten nahmen drei Patienten nicht an der Hauptstudie teil, zwei Patienten aus logistischen Gründen und eine Patientin wegen Kinderwunsches.</p> <p>Insgesamt waren somit neun Patienten für eine Teilnahme an der Studie CT-AMT-010 geeignet.</p> <p><u>CT-AMT-010-01:</u></p> <p>Eine Patientin musste vor Verabreichung der Studienmedikation aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie positiv auf Hepatitis B getestet worden war.</p> <p>Acht Patienten wurden mit AMT-010 behandelt. Sie wurden in zwei Gruppen zu je vier Patienten aufgeteilt. Kohorte 1 erhielt den Wirkstoff in einer Dosis von 1×10^{11} gc/kg, Kohorte 2 von 3×10^{11} gc/kg.</p> <p>In der Kohorte 1 wurden alle vier Patienten über den gesamten Studienzeitraum von fünf Jahren nachbeobachtet.</p> <p>In der Kohorte 2 liegen für zwei Patienten 5-Jahresergebnisse und für zwei Patienten 2-Jahresergebnisse vor. Einer dieser Patienten verstarb in der Follow-up-Periode an einem Lungenkarzinom, der andere erschien zu keiner weiteren Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up).</p> <p>Flussdiagramm: siehe unten.</p>	62 75
13	Aufnahme/ Rekrutierung	<p><u>PREP-01</u></p> <p>Die Studie wurde zwischen dem 02. Mai 2005 und dem 18. Januar</p>	1, 34

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>2007 durchgeführt.</p> <p>Die Beobachtungsdauer betrug mindestens drei und maximal 17 Monate.</p> <p><u>CT-AMT-010-01:</u></p> <p>Die Studie fand zwischen dem 29. August 2005 und dem 23. Februar 2011 statt.</p> <p>Die Nachbeobachtungsphase betrug fünf Jahre.</p>	
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	<p><u>PREP-01:</u></p> <p><u>Patienten mit LPL-Mutationen und in CT-AMT-010-01 eingeschlossen:</u></p> <p>Eine ausführliche Darstellung der Patientencharakteristika bei Einschluss findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.</p> <p><u>Patienten mit LPL-Mutationen und von CT-AMT-010-01 ausgeschlossen:</u></p> <p>Alter (Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnitt : 27,7 • Median: 27,0 • Intervall: 22-34 <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 2 • Weiblich: 1 <p>Ethnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaukasisch: 0 • Andere: 3 <p>Gewicht (kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnitt: 59,8 • Median: 60,0 • Intervall: 56-63 <p>BMI (kg/m²):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnitt: 21,77 • Median: 21,90 • Intervall: 19,4-24,0 <p><u>Patienten ohne LPL-Mutationen:</u></p> <p>Alter (Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnitt : 43,5 • Median: 45,0 • Intervall: 31-52 <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 5 • Weiblich: 1 <p>Ethnie:</p>	64, 70f, 76, 111ff

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> • Kaukasisch: 5 • Andere: 1 Gewicht: <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnitt: 80,8 • Median: 83,5 • Intervall: 52-107 BMI (kg/m ²): <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnitt: 26,32 • Median: 26,7 • Intervall: 21,9-29,4 <p><u>CT-AMT-010-01:</u> Eine ausführliche Darstellung der Patientencharakteristika bei Einschluss findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.</p>	
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angabe hierzu gegeben.	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	<p><u>PREP-01:</u> Insgesamt konnten 18 Patienten mit LPLD oder verminderter LPL-Aktivität in die Studie eingeschlossen werden, von denen 17 die Studie wie vorgesehen beendeten. Ein Patient verstarb vor Studienabschluss an Herzversagen.</p> <p><u>CT-AMT-010-01:</u> Für diese Studie wurde mit vier bis acht möglichen Patienten gerechnet. Insgesamt konnten neun Patienten aufgenommen werden, die erfolgreich an der PREP-01-Studie teilgenommen haben. Acht Patienten erhielten eine AMT-010-Injektion und wurden in die Analyse einbezogen. Eine Patientin wurde bei der Voruntersuchung positiv auf Hepatitis B getestet und daher von der Studienteilnahme und der Medikation mit AMT-010 ausgeschlossen.</p>	62, 75
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse werden ausführlich unter Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.	51, 80, 82ff, 88, 92ff
18	Zusätzliche Analysen	<p>Eine detaillierte statistische post-hoc-Analyse der Pankreatitis-Episoden im Verlauf der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtung zeigte mit 0,2 Episoden/Jahr nach der AMT-10-Injektion im Vergleich zu 0,37 Episoden/pro Jahr vor der Injektion eine um etwa 50 % geringere Inzidenz.</p> <p>Da es sich hierbei um eine kleine Studienpopulation handelt, kann keine Aussage zur Allgemeingültigkeit der Ergebnisse erfolgen.</p>	86ff
19	Unerwünschte Wirkungen	Ergebnisse werden ausführlich unter Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.	90- 96 103- 108
Diskussion			
20	Interpretation (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Eine Diskussion der Ergebnisse findet in Abschnitt 4.3.2.4 statt.	
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Eine Aussage zur Generalisierbarkeit findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.	
22	Bewertung der Evidenz	Eine Bewertung der Evidenz findet sich in Abschnitt 4.4.1.	
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004) AAV1: Adeno-assoziiertes Virus (engl. adeno-associated virus); AMT: Amsterdam Molecular Therapeutics; BMI: Body Mass Index; DLT: dosislimitierende Toxizität; DNA: Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid); ELISA: diagnostischer Test zum Nachweis von Antikörpern (engl. enzyme-linked immunosorbent assay); gc: Genomkopien; LPL: Lipoproteinlipase; LPLD: Lipoproteinlipasedefizienz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. Medical Dictionary for Regulatory</p>			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		Activities); PREP-01: PREPARATION-01-1.2; UE: unerwünschtes Ereignis; TNF- α : Tumornekrosefaktor- α ; VLDL: Very Low-Density-Lipoproteine) Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014b	

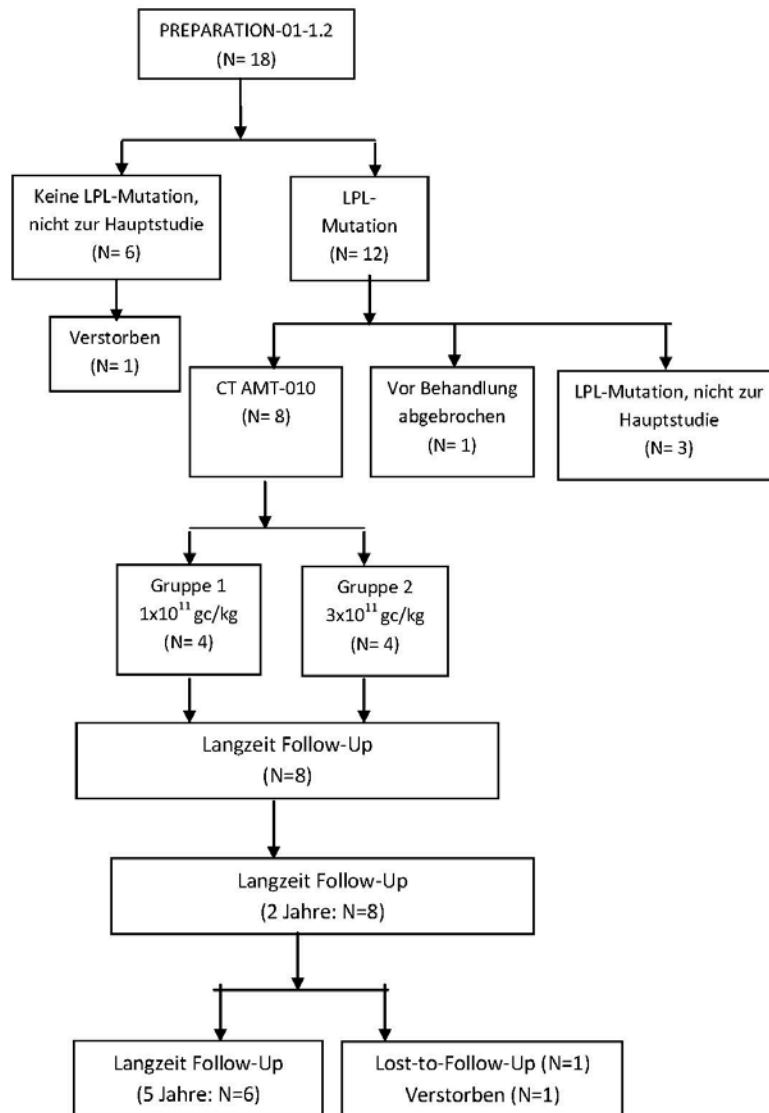


Abbildung 5: Flow-Chart zur PREPARATION-01-1.2 und CT-AMT-010-01 Studie

Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PREP-02 und CT-AMT-011-01

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
1	Titel und Zusammenfassung	<p><u>PREP-02</u> An observation study in lipoprotein lipase-deficient subjects on a low-fat diet.</p> <p>PREP-02 ist eine Beobachtungsstudie an Patienten mit Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD), bei denen die Nüchtern-Triglyzeridkonzentration über einen Zeitraum von 20 bis 86 Wochen gemessen wurde. Es wurde keine Prüfmedikation verabreicht. Die Patienten mussten lediglich eine fettarme Diät einhalten. Patienten mit einem medianen Nüchtern-Triglyzeridwert von >10 mmol/L am Ende der PREP-02-Studie konnten in die Studie CT-AMT-011-01 eingeschlossen werden.</p> <p>Der Studiensponsor war Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B. V. (jetzt: UniQure biopharma B. V.).</p> <p><u>CT-AMT-011-01:</u> 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}.</p> <p>Die Studie ist eine monozentrische, unkontrollierte, offene Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit zweier Dosierungen von Alipogentiparvovec (AMT-011) durch Verabreichung einer Einzeldosis bei Patienten mit LPLD. Es wurden nur die Patienten eingeschlossen, die an der PREP-02-Studie teilgenommen hatten, einen Triglyzeridwert von >10 mmol/L aufwiesen und ihre Diät eingehalten hatten.</p> <p>Der Studiensponsor war UniQure biopharma B. V. (früher: Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B. V.).</p>	1, 26 1, 35
2	Einleitung Hintergrund	<p>LPLD ist eine seltene autosomale rezessiv-erbliche Erkrankung, die durch homozygote oder gemischt heterozygote Mutationen im LPL-Gen verursacht wird. Sie resultiert in einer Chylomikronämie und daher in einer sehr hohen Konzentration an zirkulierenden triglyzeridreichen Lipoproteinen. Patienten mit einer LPLD weisen in der Regel einen Nüchtern-Triglyzeridwert von >11 mmol/L im Plasma auf.</p> <p>Die Erkrankung kann sich in der Kindheit durch schwere Bauchschmerzen, wiederholte kolikartige Schmerzen, wiederholte Episoden von Pankreatitis und Gedeihstörungen bemerkbar machen. Im Rahmen einer körperlichen Untersuchung können eruptive Xanthome, Lipämie retinalis und Hepatosplenomegalie entdeckt werden.</p> <p>Die Schwere der Symptome ist proportional zum Grad der Chylomikronämie. Die schlimmste Komplikation, die mit LPLD in Verbindung gebracht wird, ist Pankreatitis, die zur</p>	23f. 29ff. 30-32

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Aufnahme in der Intensivstation führen kann. Eine schwere Pankreatitis kann zu einer chronischen Pankreatitis führen, die letztlich in endokriner und exokriner Pankreasinsuffizienz resultiert.</p> <p>Deshalb sollte das Risiko einer Pankreatitis durch die Aufrechterhaltung eines Nüchtern-Triglyceridwertes unter 11-23 mmol/L minimiert werden.</p> <p>Die Therapie der LPLD erfolgt durch eine starke Reduktion der Fettzufuhr auf weniger als 20% der täglichen Kalorienaufnahme. Eine Compliance mit diesem Diätplan ist sehr schwierig. Selbst mit einer guten Compliance ist die Diät hinsichtlich einer Reduktion der Chylomikronämie und des Triglyceridlevels oft uneffektiv.</p> <p>Aus diesem Grund bleibt für die Patienten mit einer LPLD das erhöhte Risiko einer möglichen Pankreatitis erhalten.</p> <p>Derzeit existiert kein Wirkstoff oder eine spezifische Therapie, der bzw. die den Krankheitsverlauf reguliert, so dass es sich bei den Patienten um Hochrisikopatienten für Morbidität und Mortalität handelt.</p> <p>Eine Enzym austauschtherapie wird aufgrund der kurzen intravaskulären Halbwertszeit der LPL-Proteine (ca. 15 Minuten) als uneffektiv eingeschätzt.</p> <p>Infolge des Fehlens einer effektiven Therapie, wird eine Gentherapie als mögliche Behandlung für die LPLD vorgestellt.</p> <p>Alipogentiparvovec (Glybera[®]) wurde entwickelt, um die Symptome und Komplikationen der LPLD zu kontrollieren.</p> <p>Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Folgeuntersuchung der AMT-010-Studie. In dieser Studie zur Dosis eskalation des Wirkstoffes AMT-010 sollten drei Gruppen untersucht mit unterschiedlichen Dosierungen untersucht werden. Da die LPLD-Population in den Niederlanden, dem Untersuchungsort, zu klein gewesen ist, um alle Dosierungsstufen zu prüfen, wurden lediglich zwei Dosen bewertet.</p> <p>Um in CT-AMT-011 auf eine größere Population zugreifen zu können, wurde die Population in Quebec (Kanada) gewählt. Diese weist eine ausreichend hohe LPLD-Population aufgrund des Gründereffektes der Erkrankung vor.</p> <p>In der Studie CT-AMT-011 wurde als niedrigste Dosierung, die höchste verabreichte Dosis in der Studie CT-AMT-010, in welcher die Verträglichkeit bewiesen wurde, gewählt.</p> <p>Begründung der Studie</p> <p>Die Studie CT-AMT-011-01 bewertet die Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungen (3×10^{11} und 1×10^{12} gc/kg) von Alipogentiparvovec im Vergleich zu einer fettarmen Diät während der Studie PREP-02, in der die Vergleichswerte prospektiv erfasst wurden. In Studie CT-AMT-011-01 wurde erstmals Immunsuppression nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec verwendet.</p> <p>Es fand eine Veränderung in der Entwicklung des Wirkstoffes</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>zwischen den Studien CT-AMT-010 und CT-AMT-011 statt. Das AMT-011 nicht mehr wie AMT-010 in menschlichen embryonalen Nierenzellen entwickelt worden, da dies für eine größere Produktion nicht umsetzbar war. Das AMT-011 wurde in Insektenzellen und Baculoviren hergestellt. Um eine Vergleichbarkeit zwischen dem AMT-010 und dem AMT-011 zu belegen, wurde die Höchstdosierung aus der Studie CT-AMT-010 als eine der Vergleichsgruppen in Studie CT-AMT-011 gewählt. Diese Kohorte soll als Brückenarm zwischen den Studien dienen.</p> <p>Das Hinzunehmen der Immunsuppressiva als Untersuchungsgegenstand der Studie hat den Grund zur Folge, dass in der Studie CT-AMT-010 eine starke Immunantwort gegen das AAV1 erfolgt ist. Es wird angenommen, dass nach der Injektion mit AMT-010 deshalb die Triglyceridwerte mit der Zeit wieder auf ihre Ursprungskonzentration angestiegen sind. Somit sollte in der CT-AMT-011-Studie untersucht werden, ob eine Kombination von AMT-011 und Immunsuppressiva zu einem anderen Ergebnis hinsichtlich der Immunantwort kommt, als im Vergleichsarm ohne die Kombination.</p>	
	Methoden		
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	<p>Beide Studien waren monozentrisch und im Community Genomic Medicine Centre in Kanada (Chicoutimi, Quebec) durchgeführt.</p> <p><u>PREP-02</u></p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit diagnostizierter LPLD sollten folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ LPL-Aktivität nach Heparinabgabe $\leq 20\%$ der Normalaktivität ○ Bestätigte homozygotische oder gemischt heterozygotische Mutationen im LPL-Gen ○ Konzentration des LPL im Plasma nach Heparinabgabe $> 5\%$ der Normalkonzentration ○ Mediane Nüchtern-Triglyceridkonzentration im Plasma > 10 mmol/L • Alter ≥ 18 Jahre • Frauen im reproduktiven Zustand sollten entweder nicht gebärfähig sein oder einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und nicht stillen. Sie sollten adäquate Verhütungsmethoden anwenden. Ihr Partner sollte mechanische Verhütungsmethoden für die Dauer der Studie (12 Wochen) verwenden. • Männer sollten eine mechanische Empfängnisverhütung durchführen. Ihre Partnerin sollte adäquate Verhütungsmethoden verwenden. Zudem sollten beide gewillt sein, dies so lange fortzusetzen, bis drei konsekutive Samenstichproben, die mindestens 75 Tage nach der Verabreichung entnommen worden waren, mit einem 	26ff. 32f. 170 35-37

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>negativen Ergebnis für die AMT-010 DNA vorlagen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollumfängliche Zustimmung zum Ablauf und sämtlichen Anforderungen der Studie (z.B. Einhaltung einer Diät) • Freiwillig unterzeichnete, schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Apolipoprotein C-II-Defizienz • Vorliegen einer entzündlichen Muskelerkrankung (z.B. Myositis, Myopathien, Rhabdomyolyse) • Jede aktuelle oder relevante abgeklungene schwerwiegende, ernsthafte oder instabile physische oder psychische Erkrankung, jede Gesundheitsstörung, die es dem Patienten hätte unmöglich machen können, die Studie zu beenden, oder jegliche Situation, für die ein übermäßiges Risiko von der Studienmedikation ausgegangen wäre (z. B. bösartige Neoplasien) • Aktive Infektionskrankheit jeglicher Art • Werte in Blutuntersuchung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozytenanzahl $<100 \times 10^9/l$ ○ Hämoglobin $<7,0 \text{ mmol/l}$. ○ Leberfunktionsstörungen (Bilirubin mehr als das 2,5-fache des Normalwert, Transaminase mehr als das 3-fache der Obergrenze des Normalwertes) ○ Kreatinkinase mehr als das 3-fache der Obergrenze des Normalwertes ○ Kreatinin 3-fache der Obergrenze des Normalwertes ○ Thromboplastinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit außerhalb des Normbereichs • Body-Mass-Index (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$ • Alkohol- oder anderer Suchtmittelmissbrauch in jüngster Vergangenheit • Gebrauch von Medikation mit bekannter immunsuppressiver Wirkung • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb der letzten 30 Tagen vor dem Screening <p><u>CT-AMT-011-01:</u></p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an der PREP-02-Studie • Patienten mit diagnostizierter LPLD sollten folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ LPL-Aktivität nach Heparin-gabe $\leq 20\%$ der Normalaktivität ○ Bestätigte homozygotische oder gemischt 	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>heterozygotische Mutationen im LPL-Gen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Konzentration des LPL im Plasma nach Heparin-gabe >5% der Normalkonzentration ○ Mediane Nüchtern-Triglyzeridkonzentration im Plasma >10 mmol/L, wie während der vorhergehenden Beobachtungsstudie an fünf aufeinander folgenden Zeitpunkten bestimmt ○ Pankreatitis in der Vorgeschichte <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • Guter physischer Allgemeinzustand und nach Meinung des Prüfarztes keine anderen klinisch signifikanten oder relevanten Auffälligkeiten hinsichtlich der Krankheitsgeschichte, der körperlichen Untersuchung und des Routinelabors bei den Patienten vor Beginn der Studie • Frauen im reproduktiven Zustand sollten entweder nicht gebärfähig sein oder einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und nicht stillen. Sie sollten adäquate Verhütungsmethoden anwenden. Ihr Partner sollte mechanische Verhütungsmethoden für die Dauer der Studie (12 Wochen) verwenden. • Männer sollten eine mechanische Empfängnisverhütung durchführen. Ihre Partnerin sollte adäquate Verhütungsmethoden verwenden. Zudem sollten beide gewillt sein, dies so lange fortzusetzen, bis drei konsekutive Samenstichproben, die mindestens 75 Tage nach der Verabreichung entnommen worden waren, mit einem negativen Ergebnis für die AMT-010 DNA vorlagen. • Vollumfängliche Zustimmung zum Ablauf und sämtlichen Anforderungen der Studie (z.B. Einhaltung einer Diät) • Freiwillig unterzeichnete, schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Apolipoprotein C-II-Defizienz • Vorliegen einer entzündlichen Muskelerkrankung (z.B. Myositis, Myopathien, Rhabdomyolyse) • Jede aktuelle oder relevante abgeklungene schwerwiegende, ernsthafte oder instabile physische oder psychische Erkrankung, jede Gesundheitsstörung, die es dem Patienten hätte unmöglich machen können, die Studie zu beenden, oder jegliche Situation, für die ein übermäßiges Risiko von der Studienmedikation ausgegangen wäre (z. B. bösartige Neoplasien) • Aktive Infektionskrankheit jeglicher Art • Werte in Blutuntersuchung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozytenanzahl $< 100 \times 10^9/l$ ○ Hämoglobin $< 7,0$ mmol/l. ○ Leberfunktionsstörungen (Bilirubin mehr als das 2,5-fache des Normalwert, Transaminase mehr als 	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>das 3-fache der Obergrenze des Normalwertes</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatinkinase mehr als das 3-fache der Obergrenze des Normalwertes ○ Kreatinin 3-fache der Obergrenze des Normalwertes ○ Thromboplastinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit außerhalb des Normbereichs <ul style="list-style-type: none"> • Body-Mass-Index (BMI) >30 kg/m² • Alkohol- oder anderer Suchtmittelmissbrauch in jüngster Vergangenheit. Es wurde ein Urinest durchgeführt. • Gebrauch von Medikation mit bekannter immunsuppressiver Wirkung • Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten • Einnahme von Immunsuppressiva • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb der letzten 30 Tagen vor dem Screening <p>Studienteilnehmer hatten das Recht, die Studie zu jedem Zeitpunkt abubrechen. In diesem Fall wurde darauf geachtet, die Ergebnisse möglichst vollständig zu erfassen. Studienteilnehmer konnten von der Studie ausgeschlossen werden bei zwischenzeitlicher Erkrankung, unerträglichen unerwünschten Ereignissen (UE), wenn dies nach Einschätzung des Studienpersonals im Interesse des Teilnehmers war, inakzeptable Verletzungen des Studienprotokolls oder aus anderen Gründen.</p>	
4	Intervention	<p><u>PREP-02</u></p> <p>In dieser Studie gab es keine medikamentöse Intervention. Die Patienten sollten lediglich eine fettarme Diät (max. 20-25 % Aufnahme von Fetten in der Nahrung pro Tag) einhalten. Ziel war es, geeignete Patienten für die Teilnahme an der Folgestudie CT-AMT-011-01 zu finden.</p> <p>Nach der Einverständniserklärung (Woche -6) und in den Wochen 0, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78 und 84 dokumentierten die Patienten ihre Essensaufnahme jeweils über drei aufeinanderfolgende Tage in einem Diättagebuch, das anschließend von einem Diätassistenten ausgewertet und mit den Patienten telefonisch besprochen wurde. In den Wochen , 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78 und 84 wurde den Patienten zusätzlich eine Blutprobe entnommen. Zusätzlich fanden bei jeder Visite eine Erfassung der unerwünschten Ereignisse, sowie die Messung der Triglyceridkonzentration und des Gesamtcholesterins statt.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Studienprozeduren mit Angabe der Erhebungszeitpunkte findet sich in Tabelle 3 im Abschnitt 9.4.1.1 des Studienberichts (Amsterdam Molecular Therapeutics 2009).</p> <p><u>CT-AMT-011-01:</u></p> <p>In der Studie wurden unterschiedliche Dosierungen von</p>	34ff. 40ff. 44-52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Alipogentiparvovec als Einmalgabe intramuskulär injiziert.</p> <p>Alipogentiparvovec ist ein rekombinanter Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 1 (AAV1) Vektor, der die humane LPL-Genvariante LPL^{S447X} exprimiert. Der Hersteller ist UniQure (früher AMT).</p> <p>Es war eine Dosiseskulation in drei Kohorten geplant. Dadurch sollte die maximal tolerierte Dosis bestimmt werden.</p> <p>Geplantes Dosiseskulationsschema</p> <p>Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmerzahl: 2 • Injektionsstellen: 33-67 • Dosis/Stelle (gc): $5,0 \times 10^{11}$ • Dosis/kg (gc): 3×10^{11} • Gesamtdosis (gc): $1,5 - 3,0 \times 10^{12}$ • Injektionsvolumen (mL): 16,5-33,5 • Injektion in Muskeln: Beinmuskulatur <p>Kohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmerzahl: 4 • Injektionsstellen: 33-67 • Dosis/Stelle (gc): $5,0 \times 10^{11}$ • Dosis/kg (gc): 3×10^{11} • Gesamtdosis (gc): $1,5 - 3,0 \times 10^{12}$ • Injektionsvolumen (mL): 16,5-33,5 • Injektion in Muskeln: Beinmuskulatur • Immunsuppression mit Ciclosporin (3 mg/kg/Tag) und Mycophenolatmofetil (2 g/Tag) <p>Kohorte 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Teilnehmerzahl: 8 • Injektionsstellen: 33-67 • Dosis/Stelle (gc): $1,5 \times 10^{12}$ • Dosis/kg (gc): 1×10^{12} • Gesamtdosis (gc): $0,5 - 1,0 \times 10^{14}$ • Injektionsvolumen (mL): 16,5-33,5 • Injektion in Muskeln: Beinmuskulatur • Immunsuppression mit Ciclosporin (3 mg/kg/Tag) und Mycophenolatmofetil (2 g/Tag) <p>Die Dosiseskulation sollte nach folgenden Kriterien erfolgen: Der Abstand zwischen der Gabe der Studienmedikation innerhalb einer Kohorte war mindestens eine Woche und mindestens 4 Wochen zwischen dem letzten Teilnehmer einer Kohorte und dem ersten Teilnehmer der nächsten Kohorte, um die Sicherheitsendpunkte auswerten zu können.</p> <p>Falls die 2 Patienten in Kohorte 1 keine dosisvermindernde</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Toxizität (DLT) (definiert als das Auftreten einer mit der Gabe des Medikaments verbundenen Toxizität vom Grad 3 oder höher oder einer Neurotoxizität vom Grad 2 während der Gabe des Medikaments) aufwiesen, erhielten vier Teilnehmer der Kohorte 2 eine Dosis von 3×10^{11} gc/kg und Immunsuppression. Wenn die vier Teilnehmer in Kohorte 2 keine DLT aufwiesen, erhielten acht Patienten in Kohorte 3 eine Dosierung von 1×10^{12} gc/kg und Immunsuppression.</p> <p>Die Auswertung der Verminderung der Triglyceridwerte erfolgte 12 Wochen nach der Gabe von Alipogentiparvovec bei den zwei Patienten der Kohorte 1 und vier Patienten der Kohorte 2.</p> <p>Wenn die ersten vier Patienten in Kohorte 3 keine DLT aufwiesen, erfolgte die Auswertung dieser Patienten ebenfalls nach 12 Wochen. Für die verbleibenden vier Patienten erfolgte die Analyse ebenfalls nach Abschluss von 12 Wochen.</p> <p>Zeit und Auswahl der Dosisverabreichung in der Studie</p> <p>Aufgrund der Ergebnisse in Tierversuchen und der Ergebnisse aus der Studie CT-AMT-010 wurde 3×10^{11} gc/kg AMT-011 als sichere und verträgliche Dosis für die Patienten festgelegt. Das Ziel war es, die Anzahl der Teilnehmer zu minimieren, die eine geringe, nicht-therapeutische Dosierung erhalten, da derzeit keine Therapiealternative für die Patienten existiert und Daten hinsichtlich einer Wiederverabreichung des Wirkstoffes fehlen. Deshalb war die Gruppe mit einer höheren Dosierung größer als die Gruppe mit einer kleineren Dosierung.</p> <p>Zeit und Auswahl der Dosisverabreichung für jeden Patient</p> <p>Die Dosis für jeden Patienten wurde anhand der Zuordnung zu einer Kohorte bestimmt.</p> <p>Die Zielkriterien für eine Dosiserhöhung waren dosislimitierende Toxizität und Wirkung.</p> <p>Es lag mindestens eine Woche zwischen der Dosisgabe pro Patient innerhalb derselben Dosis-Kohorte und 4 Wochen zwischen der Dosisgabe für den letzten Patienten in einer Dosis-Kohorte und für den ersten Patienten in der nachfolgenden Dosis-Kohorte. Diese Durchführung diente der Überprüfung der Sicherheitsendpunkte.</p> <p>Insgesamt betrug der Beobachtungszeitraum nach der Alipogentiparvovec-Injektion 12 Wochen mit einer anschließenden Nachbeobachtung von bis zu 15 Jahren. Derzeit sind die Ergebnisse für fünf Jahre verfügbar. Der Verabreichung der Studienmedikation vorgeschaltet war eine Screening-Periode. Messungen von Triglyzerid, Gesamtcholesterin und der AVV- und LPL-Antikörper sowie die Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) fanden in jeder Woche statt. Die Einnahme der Immunsuppressiva in den Kohorten 2 und 3 erfolgte täglich.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Studienprozeduren mit Angabe der Erhebungszeitpunkte findet sich in den Tabelle 2 und 3 in Abschnitt 9.5 des Studienberichts (uniQure biopharma B.V. 2014c).</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
5	Ziele	<p><u>PREP-02:</u></p> <p>Im Rahmen dieser Studie sollten prospektiv Daten zu Triglyceridwerten und klinischen Erscheinungen bei LPLD-Patienten erfasst werden, die eine speziell für LPLD angepasste fettarme Diät erhielten. Dabei waren mittelkettige Triglyceride (MCT) als eine Quelle von Triglyceriden eingeschlossen.</p> <p>Mit diesem Studiendesign sollte untersucht werden, ob eine Gentherapie mit AMT-011, zusammen mit einer Diät und dem Einbezug von MCT als Ursprung von Triglyceriden wirksam ist. Daten zu Triglyceridwerten und UE wurden erfasst, um Vergleichswerte für die Erfassung dieser Parameter nach der Intervention in Studie CT-AMT-011-01 zu erhalten. Außerdem sollten die in Studie PREP-02 gewonnenen Erkenntnisse dazu dienen, die Erkrankung LPLD zu charakterisieren und den natürlichen Verlauf zu beschreiben.</p> <p><u>CT-AMT-011-01:</u></p> <p>Primäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit von AMT-011 • Reduktion des medianen Nüchtern-Triglyceridwertes um 40 % 12 Wochen nach Verabreichung der Medikation, in Kombination mit einer Diät <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende Wirksamkeit (definiert als Reduktion des medianen Nüchtern-Triglyceridwertes um 40 % 26 Wochen nach Verabreichung der Medikation, in Kombination mit einer Diät) • Reduktion des nüchternen Triglyceridwertes auf 10,0 mmol/l oder weniger 12 Wochen nach Verabreichung der Medikation, in Kombination mit einer Diät • Anhaltende Wirksamkeit (definiert als Reduktion des nüchternen Triglyceridwertes auf 10,0 mmol/l oder weniger 26 Wochen nach Verabreichung der Medikation, in Kombination mit einer Diät) • Bestimmung der biologischen Aktivität und Expression des LPL^{S447X}-Transgenprodukts • Beurteilung der möglichen Immunantwort gegen das LPL^{S447X}-Transgenprodukt und den AAV-Vektor • Bewertung des AMT-011 Abbaus im Körper 	<p>25</p> <p>35</p>
6	Zielkriterien	<p><u>PREP-02:</u></p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Nüchtern-Triglyceridwerte im Blutplasma bei Patienten mit LPLD während einer fettarmen Diät. • Beobachtung und Messung der Inzidenz von klinischen Komplikationen, die die Morbidität der Erkrankung unter einer schweren Diät reflektieren. 	25

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p><u>CT-AMT-011-01:</u></p> <p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sicherheit:</u> Primärer Sicherheitsendpunkt war die Entwicklung einer intolerablen dosislimitierenden Toxizität Grad 3 oder höher infolge der Wirkstoffverabreichung und jede Form einer Neurotoxizität Grad 2 während der Injektion oder zu irgendeinem Zeitpunkt in der Nachbeobachtungsphase. Sicherheitsparameter waren Serumchemie und -hämatologie, Urinanalyse, Muskel-MRT und UEs. • <u>Wirksamkeit:</u> Primärer Wirksamkeitsendpunkt war der mediane Triglyzeridwert im Nüchternplasma. Eine Response lag vor bei einer Reduktion des Triglyzeridwertes um $\geq 40\%$ über einen Zeitraum bis 12 Wochen nach der Wirkstoffinjektion, in Kombination mit einer fettarmen Diät. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Wirksamkeit:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wirksamkeit lag auch vor, wenn der Triglyzeridwert im Nüchternplasma auf ≤ 10 mmol/l über einen Zeitraum bis 12 Wochen nach der Wirkstoffinjektion sank (in Kombination mit einer fettarmen Diät). ○ Zusätzlich wurde 26 Wochen nach der Wirkstoffinjektion geprüft, ob eine anhaltende Reduktion des Triglyzeridwert im Nüchternplasma auf ≤ 10 mmol/l oder um $\geq 40\%$ vorlag. ○ Häufigkeit von Pankreatitis-Ereignissen. • <u>Ausdruck und biologische Aktivität des LPL^{S447X}-Transgenprodukts:</u> Die biologische Aktivität des LPL^{S447X}-Transgenproduktes erfolgte direkt durch die Bestimmung der LPL-Aktivität im Postheparin-Plasma. Zusätzlich wurde die LPL-Proteinmasse im Postheparin-Plasma mittels ELISA bestimmt. Zusätzlich wurden sechs Monate nach der Gabe von Alipogentiparvovec Biopsien zur Bestimmung des lokalen Ausdrucks und der biologischen Aktivität von LPL^{S447X} durchgeführt. • <u>Lipide und Lipoprotein-Profil:</u> Neben der Gesamttriglyzeridkonzentration wurden weitere Lipid-Parameter hinsichtlich ihres Metabolismus und ihrer Reaktion auf die Injektion der Prüfmedikation analysiert. • <u>Immunantwort und Zytokine:</u> Blut und Serum wurden auf eine humorale und zelluläre Immunantwort gegen das AAV1-Kapsid und das LPL^{S447X}-Transgenprodukt getestet. • <u>Bewertung des Abbaus:</u> Der Abbau von Alipogentiparvovec wurde anhand der Alipogentiparvovec DNA Sequenzen in den Körperflüssigkeiten bewertet, unter Verwendung der quantitativen Polymerasekettenreaktion, bis drei 	57-59

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
13	Aufnahme/ Rekrutierung	<p><u>PREP-02</u> Die Studie wurde zwischen 06. Dezember 2006 und 08. Oktober 2008 durchgeführt.</p> <p><u>CT-AMT-011-01:</u> Die Studie fand zwischen dem 07. August 2007 und 12. Juni 2013 statt. Die Langzeit-Nachbehandlung der Studie betrug 5 Jahre. Nach 5 Jahren erfolgt jährlich eine Kontaktaufnahme zum Patienten bis zum 15. Jahr nach Injektion im Rahmen eines LPLD-Registers.</p>	1 48f. 1, 9, 55
14	Patienten- charakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	<p><u>PREP-02</u> <u>Patienten in CT-AMT-011 eingeschlossen:</u> Eine ausführliche Darstellung der Patientencharakteristika bei Einschluss findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.</p> <p><u>Patienten von CT-AMT-011-01 ausgeschlossen:</u> Patientenanzahl: 5 Alter (Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (Standardabweichung): 53,4 (6,5) • Intervall: 45-63 <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 3 • Weiblich: 2 <p>Ethnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaukasisch: 5 • Andere: 0 <p>Gewicht (kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (Standardabweichung): 56,2 (15,8) • Intervall: 37-81 <p>Körpergröße (cm):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (Standardabweichung): 164,6 (5,2) • Intervall: 160-173 <p>BMI (kg/m²):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (Standardabweichung): 20,5 (4,5) • Intervall: 14,4-26,9 <p>Häufigkeit der Pankreatitis-Episoden in der Vergangenheit (Episoden pro Jahr):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert: 0,35 • Intervall: 0,06-0,97 <p><u>CT-AMT-011-01:</u> Eine ausführliche Darstellung der Patientencharakteristika bei Einschluss findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.</p>	70, 72, 88f.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angabe hierzu gegeben.	
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	<p><u>PREP-02:</u> Es wurden 20 Patienten in die Auswertungen eingeschlossen. Zwei weitere Patienten wurden aus allen Auswertungen ausgeschlossen, da sie ihre Teilnahme widerriefen.</p> <p><u>CT-AMT-011-01:</u> Es wurden 14 Patienten in die Auswertungen eingeschlossen. Diese Patienten erhielten alle die Studienmedikation. Ein weiterer Teilnehmer widerrief seine Zustimmung zur Teilnahme vor der Gabe der Studienmedikation und wurde aus den Analysen ausgeschlossen.</p>	70 88
17	Ergebnisse und Schätzmethode	Ergebnisse werden ausführlich unter Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.	90-167 75-125
18	Zusätzliche Analysen	Eine detaillierte statistische post-hoc-Analyse der Pankreatitis-Episoden im Verlauf der fünfjährigen Langzeitnachbeobachtung zeigte mit 0,07 Episoden/Jahr nach der Alipogentiparvovec-Injektion im Vergleich zu 0,30 Episoden/pro Jahr von der ersten Episode bis zum Screening der Studie PREP-02 eine um etwa 75 % geringere Inzidenz.	88-90
19	Unerwünschte Wirkungen	Ergebnisse werden ausführlich unter Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.	128ff., 138ff. 95ff, 110ff
	Diskussion		
20	Interpretation (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Eine Diskussion der Ergebnisse findet in Abschnitt 4.3.2.4 statt.	
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Eine Aussage zur Generalisierbarkeit findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.	
22	Bewertung der Evidenz	Eine Bewertung der Evidenz findet sich in Abschnitt 4.4.1.	
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004) AAV1: Adeno-assoziiertes Virus (engl. adeno-associated virus); AMT: Amsterdam Molecular Therapeutics; BMI: Body Mass Index; CGMC: Community Genomic Medicine Centre; CSA:</p>			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		Ciclosporin A; DNA: Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid); gc: Genomkopien; LPL: Lipoproteinlipase; LPLD: Lipoproteinlipasedefizienz; MCT: mittelkettige Triglyceride (engl. medium-chain triglycerides); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities); MMF: Mycophenolat-Mofetil; SD: Standardabweichung (engl. standard deviation); SSAT: Society for Surgery of the Alimentary Tract; UE: unerwünschte Ereignisse; VLDL: Very Low-Density-Lipoproteine) Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2009; uniQure biopharma B.V. 2014c	

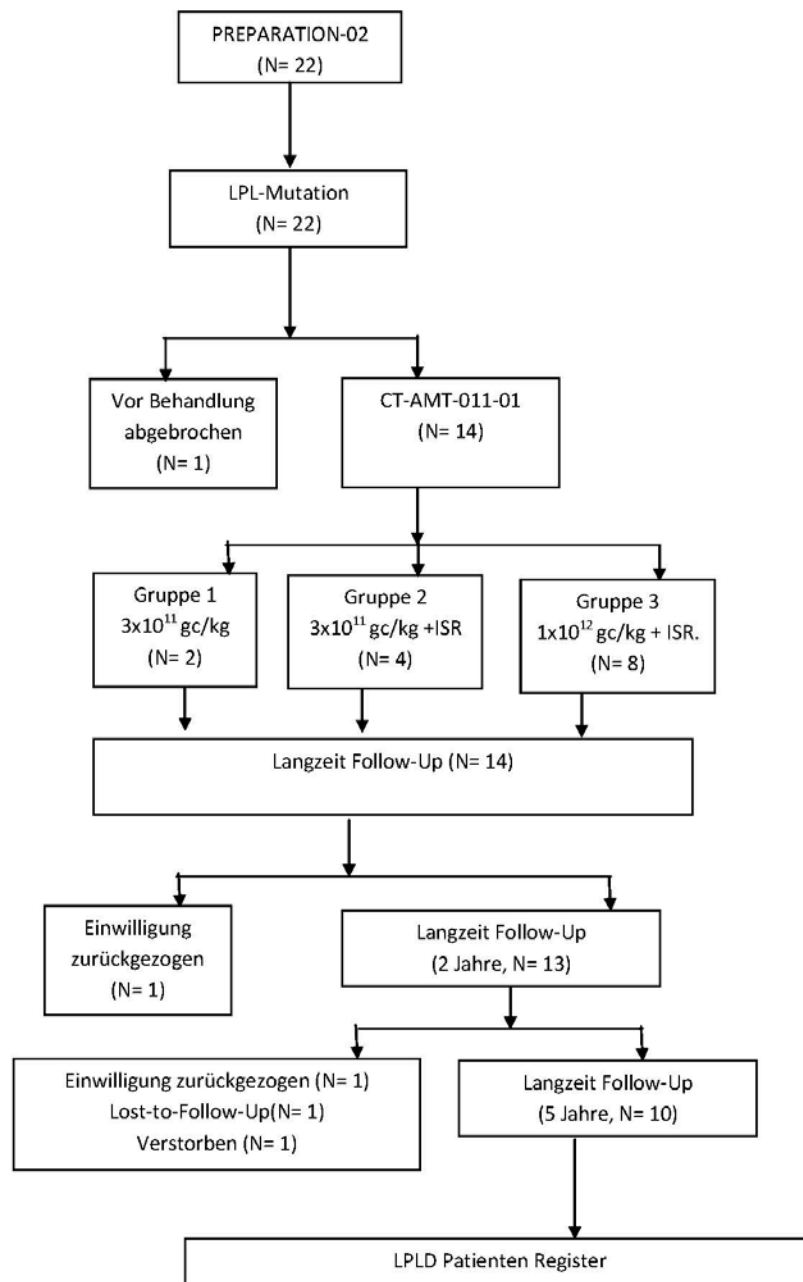


Abbildung 6: Flow-Chart zur PREP-02 und CT-AMT-011-01 Studie

Tabelle 4-85: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CT-AMT-011-02 und EXT-CT-AMT-011-02

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
1	Titel und Zusammenfassung	<p><u>CT-AMT-011-02</u></p> <p>An open-label study to determine the efficacy and safety of alipogene tiparvovec (AMT-011) in human lipoprotein lipase^{S447X}, expressed by an adeno-associated viral vector after intramuscular administration in lipoprotein lipase-deficient adult subjects</p> <p>CT-AMT-011-02 ist eine multizentrische, unkontrollierte, offene Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit nach einer Einmalgabe des Wirkstoffes Alipogentiparvovec (AMT-011), einer Genvariante der humanen Lipoproteinlipase (LPL), LPL^{S447X}, über einen Zeitraum von 12 Wochen bei erwachsenen Patienten mit Lipoproteinlipase-Defizienz (LPLD).</p> <p><u>CT-AMT-011-02EXT</u></p> <p>An open-label extension study to assess the long term efficacy and safety of alipogene tiparvovec (AMT-011) in human lipoprotein lipase^{S447X}, expressed by an adeno-associated viral vector in lipoprotein lipase-deficient adult subjects</p> <p>CT-AMT-011-02EXT ist eine multizentrische, unkontrollierte, offene Langzeitstudie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit nach einer Einmalgabe des Wirkstoffes Alipogentiparvovec (AMT-011), über einen Zeitraum von 52 Wochen bei Patienten mit LPLD.</p> <p>Der Studiensponsor war UniQure biopharma B.V. (früher: Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B.V.).</p>	1, 5
2	Einleitung Hintergrund	<p>LPLD ist eine sehr seltene autosomale rezessiv-erbliche Erkrankung mit einer Prävalenz von 1-2:1.000.000, die durch homozygote oder gemischt heterozygote Mutationen im LPL-Gen verursacht wird. Sie ist die Hauptursache für die Entstehung einer Hyperchylomikronämie. LPLD ist charakterisiert durch die Unfähigkeit der betroffenen Personen, aktive LPL, das wichtigste Enzym im Fettstoffwechsel, zu produzieren.</p> <p>Die Hauptaufgabe der LPL liegt im Abbau der triglyzeridreichen Lipoproteine, d.h. der Chylomikronen und Very-Low-Density Lipoproteine (VLDL). Chylomikronen werden im Darm, VLDL in der Leber produziert. Beide sind komplexe Partikel, die Triglyzeride, Apolipoproteine, Phospholipide und Cholesterin enthalten.</p> <p>Nach einer Mahlzeit bereinigt LPL die Chylomikronen von den durch die Nahrung aufgenommenen Fetten und bewirkt so den Abbau der Chylomikronen. Durch den Verlust der LPL-Aktivität wird der Abbau der triglyzeridreichen Lipoproteine verhindert.</p> <p>Die Erkrankung kann sich in der Kindheit durch schwere Bauchschmerzen, wiederholte kolikartige Schmerzen, wiederholte Episoden von Pankreatitis und Gedeihstörungen bemerkbar machen. Im Rahmen einer körperlichen Untersuchung können eruptive Xanthome, Lipämie retinalis und Hepatosplenomegalie</p>	31ff

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>entdeckt werden.</p> <p>Die Schwere der Symptome ist proportional zu dem Schweregrad der Chylomikronämie. Die schlimmste Komplikation, die mit LPLD in Verbindung gebracht wird, ist (wiederkehrende) akute Pankreatitis, die zu längeren Krankenhausaufenthalten führt und tödlich enden kann. Wiederholte Episoden akuter Pankreatitis können zu einer chronischen Pankreatitis führen, die letztlich in endokriner und exokriner Pankreasinsuffizienz resultiert.</p> <p>Der Schweregrad der Symptome ist in etwa proportional zur Konzentration Triglyzeride in den Chylomikronen. Deshalb sollte das Risiko einer Pankreatitis durch die Aufrechterhaltung eines Nüchtern-Triglyzeridwertes im Plasma unter 11-23 mmol/L, besser <10 mmol/L, reduziert werden.</p> <p>Die bisherige Therapie der LPLD erfolgt durch eine starke Reduktion der absorbierten Fette auf weniger als 20% der täglichen Kalorienaufnahme und die Verwendung von mittelkettigen Triglyzeriden.</p> <p>Derzeit existiert kein Wirkstoff, der den Krankheitsverlauf reguliert, so dass es sich bei den Patienten um Hochrisikopatienten für Morbidität und Mortalität handelt.</p> <p>Eine Enzym austauschtherapie wird aufgrund der kurzen intravaskulären Halbwertszeit der LPL-Proteine als uneffektiv eingeschätzt.</p> <p>Alipogentiparvovec (AMT-011 oder Glybera[®]) enthält LPL^{S447X}, eine Genvariante des humanen LPL, und wurde entwickelt, um die krankheitsbedingten Symptome und Komplikationen der LPLD zu kontrollieren.</p> <p>Es wird mit niedrigeren Triglyzeridwerten im Plasma, höheren High-Density-Lipoprotein-Konzentrationen und vermindertem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in Verbindung gebracht.</p> <p>Alipogentiparvovec wird als 1 ml-Injektionslösung, die 3 x 10¹² gc(Genomkopien)/mL enthält, als Einmalgabe in verschiedene Abschnitte der Beinmuskulatur injiziert.</p> <p>Studienbegründung</p> <p>Vorherige Studien mit Alipogentiparvovec lieferten Anhaltspunkte für andauernde LPL-Expression, Anzeichen einer Reduzierung der Pankreatitisinzidenz und Verteilungsveränderungen von Gesamt-Apolipoprotein B (ApoB) im Plasma nach Behandlung mit Alipogentiparvovec. Dies war die Grundlage für das Design der Studie CT-AMT-011-02.</p> <p>Das Ziel beider Studien war die Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit einer einmaligen intramuskulären Injektion von 1 x 10¹² gc/kg Alipogentiparvovec über 12 und 52 Wochen nach der Verabreichung bei LPLD-Patienten, die eine Begleittherapie mit Immunsuppressiva erhielten und eine fettarme Diät einhalten mussten.</p>	
	Methoden		
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufba	Beide Studien wurden in zwei Zentren in Québec, Kanada, durchgeführt.	5f, 38ff

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
	u)	<p><u>CT-AMT-011-02</u></p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>Patienten mit diagnostizierter LPLD und folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte homozygote oder gemischt heterozygote Mutationen im LPL-Gen • LPL-Aktivität im Postheparin-Plasma ≤ 20 % des Normalwertes oder eine eindeutige Mutation, für die LPL-Masse und -Aktivität innerhalb der beschriebenen Grenzen dokumentiert sind • Pankreatitis in der Krankengeschichte • Schwankende Triglyzeridwerte mit medianen Triglyzeridkonzentrationen im Nüchternplasma von >10 mmol/L • Unterschriebene Einverständniserklärung • Guter physischer Allgemeinzustand und nach Meinung des Prüfarztes: <ul style="list-style-type: none"> ○ keine anderen klinisch signifikanten oder relevanten Auffälligkeiten in der Krankengeschichte, die die Studienteilnahme hätten beeinträchtigen können ○ keine klinisch signifikanten Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung, die die Studienteilnahme hätten beeinträchtigen können ○ keine klinisch signifikanten Auffälligkeiten im Routinelabor vor Beginn der Studie • Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren • Frauen außerhalb des gebärfähigen Alters oder mit einem negativen Schwangerschaftstest • Keine stillenden Frauen • Frauen mit adäquater Schwangerschaftsverhütung und ihr Partner mit einer zweifachen mechanischen Verhütungsmethode mindestens zwei Wochen vor Beginn der Therapie mit Immunsuppressiva • Männer mit einer zweifachen mechanischen Verhütungsmethode und ihre Partnerin mit adäquater Schwangerschaftsverhütung • Bereitschaft, die Studienabläufe und –anforderungen (z.B. Einhaltung einer fettarmen Diät) in vollem Umfang einzuhalten • Mentale Fähigkeit, die Studie zu verstehen und eine freiwillige Einwilligungserklärung abzugeben <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer chronischen entzündlichen Muskelerkrankung (z. B. Myositis, Myopathien, Rhabdomyolyse) • Jede akute oder relevante frühere schwerwiegende, schwere oder instabile physische oder psychische Erkrankung, jede Gesundheitsstörung, die es dem Patienten unter Umständen unmöglich macht, die Studie korrekt zu beenden, oder jede Situation, für die nach Meinung des Prüfarztes ein 	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>übermäßiges Risiko von der Studienmedikation oder den -abläufen ausgeht (z. B. bösartige Neoplasien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Infektionskrankheit jeder Art, einschließlich klinisch aktive virale Infektionen • Vorliegen eines der nachfolgenden Werte bei der Blutuntersuchung zu Screening: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozytenanzahl <100 x 10⁹/L ○ Hämoglobin <6,2 g/dL ○ Leberfunktionsstörungen (Bilirubin >1,5 x Normalwert, Transaminase >2 x der Obergrenze des Normalwertes (ULN)) ○ Kreatinkinase >2 x ULN ○ Nach Cockcroft-Gault geschätzte Kreatinin-Clearance <55 cc/min ○ Thromboplastinzeit und partielle Thromboplastinzeit außerhalb des Normbereichs oder nicht bestimmbar, sofern vom Prüfarzt nicht als akzeptabel für die Patienten eingeschätzt ○ Positiver Test für HIV, Hepatitis B oder C oder Tuberkulose • Adipositas (BMI >30 kg/m²) • Alkohol- oder Drogenmissbrauch, z. B. Barbiturate, Cannabinoide und Amphetamine, in der jüngsten Vergangenheit • Positiver Urintest auf Drogenmissbrauch • Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten • Notwendigkeit eines Postheparin-LPL-Aktivitätstests im Plasma zur Bestätigung der Diagnose bei Vorliegen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie oder anderer Heparin-bezogener Komplikationen in der Krankengeschichte des Patienten • Behandlung des Patienten mit Immunsuppressiva oder Steroiden nicht möglich • Allergisch gegen irgendeinen Bestandteil der Therapie (inklusive Immunsuppressiva) oder ein anderer Zustand, der die Therapie nicht zulässt • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Einnahme eines anderen Prüfpräparates innerhalb der letzten 30 Tage vor Screening, oder Beabsichtigung zur Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der Studiendauer (Ausnahme: Beobachtungsstudien) • frühere Behandlung mit AMT-010, Alipogentiparvovec oder einem anderen in der Entwicklung befindlichen Genterapeutikum <p><u>CT-AMT-011-02EXT:</u></p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfüllung aller Einschlusskriterien der Studie CT-AMT-011-02 und erfolgreiche Beendigung der Studie • Bereitschaft, die Studienabläufe und -anforderungen in 	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>vollem Umfang zu erfüllen (z. B. Einhaltung einer fettarmen Diät und Gebrauch von doppeltem Verhütungsschutz bis zur Woche 18) der Studie zu erfüllen</p> <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="555 371 1166 432">• Mentale Fähigkeit, die Studie zu verstehen und eine freiwillige Einwilligungserklärung abzugeben <p>Ausschlusskriterien: Keine</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
4	Intervention	<p><u>CT-AMT-011-02</u> (In der Studie CT-AMT-011-02EXT erfolgte keine Verabreichung des Wirkstoffs.)</p> <p>Wirkstoff: Alipogentiparvovec (AMT-011) Hersteller: Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B.V. AMT-011 enthält die humane LPL-Genvariante LPL^{S447X} in einem Adeno-assoziierten Virus Serotyp 1 (AAV1) Vektor. In der Studie wurde AMT-011 in einer Dosis von einmal 1 x 10¹² gc/kg Körpergewicht in verschiedene Areale der Beinmuskulatur injiziert (30 – 70 Injektionen, abhängig vom Körpergewicht des Patienten). Das Medikament wurde mit einer 22-Gauge-Nadel injiziert (maximal 0,5 ml pro Injektion). Die Distanz zwischen den Injektionsstellen betrug zwischen 2,5cm und 3cm. Sowohl der injizierte Muskel als auch die Blutgefäße wurden vor der Injektion durch Ultraschall untersucht, um die intramuskuläre Verabreichung sicher zu stellen und eine intravaskuläre Injektion zu vermeiden. Zusätzlich zur Injektion des Wirkstoffes Alipogentiparvovec wurden Immunsuppressiva verabreicht, um eine Immunantwort gegen den Wirkstoff zu unterbinden. Immunsuppressiva (Cyclosporin 3 mg/kg/Tag, Mycophenolat-Mofetil 2 g/Tag) wurden drei Tage vor Verabreichung bis zum Studienende eingenommen. 30 Minuten vor der Injektion wurden zusätzlich intravenös Steroide (Methylprednisolon 1 mg/kg) verabreicht. Der Verabreichung der Prüfmedikation vorgeschaltet war eine vierwöchige Phase zur Erfassung von Ausgangswerten der Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter. Im Anschluss an die Injektion wurden die Patienten über einen Zeitraum von 12 Wochen nachbeobachtet. In der Anschlussstudie CT-AMT-011-02EXT wurden die Patienten im Hinblick auf Langzeitsicherheit und –verträglichkeit über einen Zeitraum von insgesamt 52 Wochen nach der Injektion nachbeobachtet. Die Patienten waren angehalten, während der Laufzeit beider Studien ihre fettarme Diät einzuhalten, auf Alkohol zu verzichten und ihre gesamte Nahrungsaufnahme in einem Tagebuch zu dokumentieren. Eine detaillierte Darstellung der Studienprozeduren mit Angabe der Erhebungszeitpunkte findet sich in Tabelle 2 und Tabelle 3 in Abschnitt 9.6. des Studienberichts.</p>	37, 41f, 47
5	Ziele	<p><u>CT-AMT-011-02</u></p> <p>Primäres Ziel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der medianen Nüchtern-Triglyzeridkonzentrationen um 40 % bis zu 12 Wochen nach der Behandlung mit Alipogentiparvovec. 	35f

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Senkung der medianen Nüchtern-Chylomikronen und/oder des Chylomikronen-Triglyzeridverhältnisses 12 Wochen nach Behandlung mit Alipogentiparvovec • Verbesserung des postprandialen Chylomikronenabbaus und/oder eine Reduzierung des Chylomikronen-Triglyzeridverhältnisses 14 Wochen nach Behandlung mit Alipogentiparvovec • Reduzierung des medianen Nüchtern-Triglyzeridwertes auf ≤ 10 mmol/L 12 Wochen nach Behandlung mit Alipogentiparvovec • Untersuchung des Effektes von Alipogentiparvovec auf Lipidfraktionen und Lipidprofile 14 Wochen nach Behandlung mit Alipogentiparvovec • Untersuchung der biologischen Aktivität und Expression des LPL^{S447X}-Transgenprodukts • Senkung der Häufigkeit und/oder Stärke der auf die LPLD bezogenen klinischen Anzeichen und Symptome (z. B. eruptive Xanthome, Lipämie retinalis, Pankreatitis, Abdominalschmerzen, psychomotorische Wachsamkeit, Plasmalatenz, Erschöpfung und Lebensqualität und Diabetes-Management) 14 Wochen nach Behandlung mit Alipogentiparvovec <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Sicherheitsprofils von Alipogentiparvovec • Beurteilung des Alipogentiparvovec-Abbaus • Beurteilung potenzieller Immunreaktionen gegen das LPL^{S447X}-Transgenprodukt und den AAV-Vektor <p><u>CT-AMT-011-02EXT:</u></p> <p>Beurteilung der biologischen Aktivität von Alipogentiparvovec ein Jahr nach der Verabreichung anhand seiner Wirkung auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LPL^{S447X} Transgen-Expression • LPL-enzymatische Aktivität und/oder Masse • Muskelfettanteil • Chylomikronenkonzentration (nüchtern und postprandial) • Plasma Triglyzeridkonzentration und/oder Chylomikronen-Triglyzeridverhältnis • Lipoproteinfraktionen und Lipidprofil <p>Beurteilung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langzeit-Inzidenz (ein Jahr) der Pankreatitis • Häufigkeit und/oder Stärke der klinischen Auswirkungen der LPLD mittels zusätzlicher Analysen <p>Sicherheit</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Langzeit-Sicherheitsprofils von Alipogentiparvovec • Beurteilung des Vektor-Abbaus • Beurteilung möglicher Immunantworten gegen das LPL^{S447X}-Transgenprodukt und den AVV-Vektor 	
6	Zielkriterien	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Triglyzeridkonzentration im Nüchternplasma. Eine Respons lag vor bei einer Reduktion des Triglyzeridwertes um mindestens 40 %. • Sicherheit: Primärer Sicherheitsendpunkt war die Beendigung der Studie aufgrund der Entwicklung inakzeptabler Toxizität. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Reduktion der Chylomikronen im Nüchternplasma (ApoB- und ApoB48-Bestimmung) oder Reduktion des Triglyzerid- und Gesamtcholesterinanteils nach der Behandlung ○ Reduktion der Triglyzeridkonzentration im Nüchternplasma auf ≤10 mmol/L nach der Behandlung ○ Vergleich der postprandialen Chylomikronen-Triglyzeridkonzentration mit dem postprandialen Triglyzerid/Chylomikronen-Triglyzeridverhältnis vor und nach Behandlung ○ Veränderungen der Lipidprofile nach der Behandlung ○ Bestimmung der lokalen LPL^{S447X}-Transgenprodukt-Expression mittels Muskelbiopsie sowie Bestimmung der LPL-Masse und -aktivität im Postheparinplasma • Sicherheit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Untersuchung der humoralen und zellulären Immunantwort gegen das AAV1-Kapsid oder gegen das LPL^{S447X}-Transgenprodukt im Serum ○ Untersuchung des Alipogentiparvovec-Abbaus mittels Bestimmung der Vektor-DNA-Level in den Körperflüssigkeiten, bis drei konsekutive Proben negativ ausfielen 	57f
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien)	<p>Für beide Studien (CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-02EXT) wurde keine formale Kalkulation bezüglich des Stichprobenumfangs durchgeführt.</p> <p>Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, wurde die Fallzahl anhand potenziell für die Studie geeigneten Patienten bestimmt.</p> <p>Insgesamt nahmen 5 Patienten an den beiden Studien teil, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt hatten.</p>	55 84

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Jedem Patienten wurde eine fünfstellige Identifikationsnummer in aufsteigender Reihenfolge zugeteilt mit den beiden ersten Ziffern für das Studienzentrum. Allen Patienten wurde dieselbe Dosis von 1×10^{12} gc/kg Körpergewicht der Studienmedikation als Einmalgabe intramuskulär injiziert.	42, 69
9	Verblindung	Nicht zutreffend.	32
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient Die Daten der Patienten wurden intra- und interindividuell analysiert.	61
11	Statistische Methoden	<u>CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-02EXT:</u> Für die statistischen Analysen wurden die Daten beider Studien zusammengefasst und deskriptiv dargestellt. Für die statistische Analyse und die Generierung der Datenlisten wurde das SAS [®] Software Paket Version 8.2 oder höher verwendet. Alle relevanten Daten wurden für jeden Patienten oder für die Gesamtpopulation in Form von arithmetischem Mittel mit Standardabweichung (SD), Medianen, Minimum und Maximum oder der Anzahl mit Prozentangabe zusammengefasst dargestellt. Der Median aller Triglyzeridmessungen vor der Alipogentiparvovec-Injektion wurde als vorthérapeutischer Referenzwert verwendet. Der Referenzwert wurde mit den Werten zwischen drei und zwölf Wochen nach der Injektion verglichen, da das Hauptinteresse in einem Kurzeiteffekt hinsichtlich des primären Zielkriteriums, Senkung der Triglyzeridkonzentration im Nüchternplasma um mindestens 40 %, lag. Für den sekundären Zielparame-ter, Senkung der Triglyzeridkonzentration im Nüchternplasma auf ≤ 10 mmol/L wurde ein Chi ² -Test zur Signifikanzberechnung angewendet. Alle Hypothesen wurden mit einem zweiseitigen Gesamt-Signifikanzniveau von 0,05 getestet.	61f
	Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<u>CT-AMT-011-02</u> Fünf Patienten nahmen an der Studie teil. Sie wurden mit Alipogentiparvovec behandelt und schlossen die Studie 14 Wochen nach der Injektion wie vorgesehen ab. <u>CT-AMT-011-02EXT</u> Alle fünf Patienten willigten in die Teilnahme an der Anschlussstudie zur Langzeit-Nachbeobachtung ein. Drei Patienten beendeten die Studie wie geplant nach 52 Wochen, die beiden anderen brachen die Studie nach 39 Wochen ab. Flussdiagramm: siehe unten.	69

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
13	Aufnahme/ Rekrutierung	Die Studien fanden zwischen dem 09. April 2009 und dem 11. August 2010 statt.	1
14	Patienten- charakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Eine Darstellung der Patientencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.	85
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben.	
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	<u>CT-AMT-011-02</u> Die Daten aller fünf Patienten konnten für den Studienzeitraum von 14 Wochen ausgewertet werden. <u>CT-AMT-011-02EXT</u> Die Daten von drei Patienten konnten für den gesamten Studienzeitraum von 52 Wochen ausgewertet werden. Die Daten der beiden anderen Patienten, die die Studie frühzeitig beendet hatten, konnten bis einschließlich Woche 39 in die Auswertung einbezogen werden.	89
17	Ergebnisse und Schätzmethode	Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.	
18	Zusätzliche Analysen	Eine Zwischenanalyse wurde durchgeführt, nachdem zwei Patienten die Studie CT-AMT-011-02 nach 14 Wochen abgeschlossen hatten. Diese Zwischenanalyse hatte keine Konsequenz auf das Studiendesign.	40
19	Unerwünschte Wirkungen	Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.	
	Diskussion		
20	Interpretation (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Eine Diskussion der Ergebnisse findet in Abschnitt 4.3.2.4 statt.	
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance- Raten, spezifische Einstellungen)	Eine Aussage zur Generalisierbarkeit findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.	
22	Bewertung der Evidenz	Eine Bewertung der Evidenz findet sich in Abschnitt 4.4.1.	
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004) AAV1: Adeno-assoziiertes Virus (engl. adeno-associated virus); AMT: Amsterdam Molecular Therapeutics; BMI: Body Mass Index; CGMC: Community Genomic Medicine Centre;			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		DNA: Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid); gc: Genomkopien; LPL: Lipoproteinlipase; LPLD: Lipoproteinlipasedefizienz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities); SD: Standardabweichung (engl. standard deviation); UE: unerwünschte Ereignisse; VLDL: Very-Low-Density-Lipoproteine Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014a	

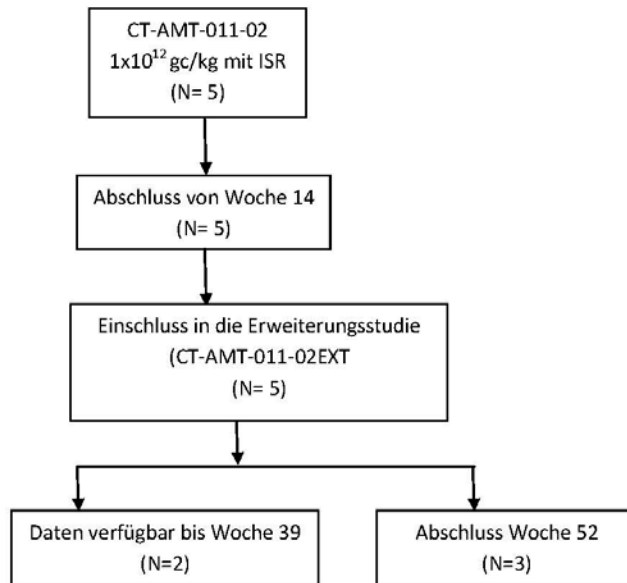


Abbildung 7: Flow-Chart zur Studie CT-AMT-011-02 und CT-AMT-011-02EXT

Tabelle 4-86: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CT-AMT-011-03

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
1	Titel und Zusammenfassung	<p>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</p> <p>Studie CT-AMT-011-03 ist eine multizentrische Beobachtungsstudie mit retrospektiver Datenerfassung und -analyse aller akuten abdominalen Schmerzereignisse, die eine Hospitalisierung nach sich zogen. In die Studie konnten Patienten aufgenommen werden, die zuvor an den Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und/oder CT-AMT-011-02 teilgenommen hatten.</p> <p>Der Studiensponsor war Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) B.V.</p>	1, 15
2	Einleitung Hintergrund	<p>Lipoproteinlipase-Defizienz (LPLD) ist eine seltene autosomale rezessiv-erbliche Erkrankung, die durch homozygote oder gemischt heterozygote Mutationen im LPL-Gen verursacht wird. Sie ist die häufigste genetische Ursache für eine fortdauernde und exzessive Hyperchylomikronämie und eine schwere Hypertriglyzeridämie.</p> <p>Die Lipoproteinlipase (LPL) vermittelt normalerweise die Hydrolyse von Triglyzeriden und VLDL und unterstützt somit den Abbau von Chylomikronen und Triglyzeriden aus der Blutzirkulation. Durch den Verlust der LPL-Aktivität wird der Abbau von Chylomikronen und VLDL aus dem Blutkreislauf verhindert.</p> <p>Die Prävalenz der LPLD wird auf 1-2:1.000.000 geschätzt. Die Erkrankung manifestiert sich üblicherweise während der Kindheit und macht sich u.a. durch schwere Bauchschmerzen, wiederholte kolikartige Schmerzen, wiederholte Episoden von Pankreatitis und Gedeihstörungen sowie Hepatosplenomegalie, Lipämie retinalis, eruptive Xantome und ein größeres Risiko der Entwicklung von Pankreaskrebs bemerkbar.</p> <p>Die schlimmste Komplikation, die mit LPLD in Verbindung gebracht wird, ist akute Pankreatitis, die häufig zu längeren Krankenhausaufenthalten führt. Eine schwere Pankreatitis kann zu einer chronischen Pankreatitis führen, die in endokriner und exokriner Pankreasinsuffizienz resultiert.</p> <p>Deshalb sollte das Risiko einer Pankreatitis durch die Aufrechterhaltung eines Nüchtern-Triglyzeridwertes unter 22 mmol/L minimiert werden.</p> <p>Die bisherige Therapie der LPLD erfolgt durch eine starke Reduktion der absorbierten Fette auf weniger als 20% der täglichen Kalorienaufnahme und die Verwendung von mittelkettigen Triglyzeriden. Eine Compliance mit diesem Diätplan ist zum einen sehr schwierig. Zum anderen ist die Diät selbst mit einer guten Compliance hinsichtlich einer Reduktion der Chylomikronämie und des Triglyzeridlevels oft uneffektiv.</p> <p>Derzeit existiert kein Wirkstoff (Fibrate eingeschlossen), der den Krankheitsverlauf reguliert, so dass es sich bei den Patienten um Hochrisikopatienten für Morbidität und Mortalität handelt. Infolge der Abwesenheit einer effektiven Therapie wird eine</p>	13f

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Gentherapie als mögliche Behandlung für die LPLD vorgestellt. Alipogentiparvovec (AMT-011 oder Glybera[®]) enthält LPL^{S447X}, eine Genvariante des humanen LPL, und wurde entwickelt, um die krankheitsbedingten Symptome von LPLD zu kontrollieren und Komplikationen zu vermeiden.</p> <p>Es wird mit niedrigeren Triglyzeridwerten im Plasma, höheren High-Density-Lipoprotein-Konzentrationen und vermindertem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in Verbindung gebracht.</p> <p>Die Studie CT-AMT-011-03 wurde durchgeführt, um die dokumentierten Informationen zu Pankreatitis und abdominalen Schmerzen anhand vordefinierter Diagnosekriterien durch ein Expertenpanel beurteilen zu lassen.</p>	
	Methoden		
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	<p>Die Studie wurde in zwei Zentren in Québec, Kanada, durchgeführt.</p> <p>Einschlusskriterien: Die Patienten mussten an den Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und/oder CT-AMT-011-02 teilgenommen und die Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dieser Studie unterschrieben haben.</p> <p>Von den 27 Patienten aus den Vorläuferstudien willigten 22 in eine Teilnahme an der Studie CT-AMT-011-03 ein, fünf aus der PREP-02, 12 aus der CT-AMT-011-01 und fünf aus der CT-AMT-011-02. Siebzehn Patienten waren zuvor mit der Alipogentiparvovec behandelt worden.</p>	19
4	Intervention	Nicht zutreffend.	
5	Ziele	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung und Bestätigung der Daten zu Inzidenz und Schweregrad akuter abdominaler Pankreatitisepisoden bei LPLD-Patienten, die an den Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und/oder CT-AMT-011-02 teilgenommen hatten. Die Daten wurden von einem unabhängigen Expertengremium anhand vordefinierter Diagnosekriterien (Revised Atlanta Diagnostic Criteria) überprüft und beurteilt. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung und Dokumentation von akuten abdominalen Schmerzepisoden, die im Rahmen bekannter LPLD-Pankreatitisepisoden aufgetreten waren • Die Identifizierung möglicher neuer, bisher nicht dokumentierter Pankreatitisepisoden anhand der vordefinierten Diagnosekriterien; <ul style="list-style-type: none"> ○ dokumentiert in der Krankengeschichte der LPLD-Patienten vor der Alipogentiparvovec-Therapie und ○ dokumentiert für die LPLD-Patienten nach der Alipogentiparvovec-Therapie • Beurteilung von Beginn, Dauer und Häufigkeit von 	14

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Pankreatitisepisoden bei den LPLD-Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung von Beginn und Diagnose einer chronischen Pankreatitis <p>Bestimmung des Beginns und Vorhandenseins von Spätfolgen einer chronischen Pankreatitis, einschließlich exokriner und endokriner Insuffizienz</p>	
6	Zielkriterien	<p>Zielkriterien waren die Krankengeschichte der LPLD-Patienten und die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von Pankreatitis / akuten abdominalen Schmerzepisoden.</p> <p>Alle im Rahmen der Studie berichteten Ereignisse wurden nach Beurteilung durch das Expertengremium auf Basis der Diagnosekriterien einer von vier Gruppen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definitive Pankreatitis • Wahrscheinliche Pankreatitis • Abdominalschmerzen • Andere <p>Zusätzlich wurden folgende Kriterien erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rauchgewohnheiten (früher und gegenwärtig) • Alkoholkonsum (früher und gegenwärtig) • Drogenmissbrauch (früher und gegenwärtig) • Allgemeiner Lebensstil und Gewohnheiten (Diät, körperliche Aktivität etc.) • Medizinische Krankengeschichte, Operationen • Begleitmedikation 	16f
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien)	<p>Für die Studie CT-AMT-011-03 wurde keine formale Kalkulation bezüglich des Stichprobenumfangs durchgeführt.</p> <p>Die Patienten mussten zuvor an den Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und/oder CT-AMT-011-02 teilgenommen und die Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dieser Studie unterschrieben haben. 22 Patienten aus den Vorläuferstudien nahmen an der CT-AMT-011-03 teil.</p>	19
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Die Zuordnung zu den Dosierungen fand innerhalb der Studien CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 statt.</p>	
9	Verblindung	<p>Alle Daten, die dem unabhängigen Expertengremium zur Beurteilung übermittelt wurden, waren im Hinblick auf Informationen zur Prüfmedikation (z. B. Dosierung und Datum der Injektion) verblindet.</p> <p>Dies beinhaltete auch Informationen, ob ein Patient Alipogentiparvovec erhalten hatte und ob das zu beurteilende Ereignis vor oder nach der Injektion aufgetreten war.</p>	15
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten)	<p>Kleinste Analyseeinheit: Patient</p> <p>Die Daten der Patienten wurden intra- und interindividuell analysiert.</p>	20

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
	Analyseeinheit, analytische Methode)		
11	Statistische Methoden	<p>Statistische Analysen wurden durchgeführt zur Beurteilung des Einflusses verschiedener Faktoren, z. B. Behandlung mit Glybera, auf die Zeit bis zum wiederkehrenden Ereignis (inter-event time oder gap time). Drei Gruppen gesicherter Ereignisse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definitive Pankreatitis, wahrscheinliche Pankreatitis und abdominaler Schmerz • Definitive Pankreatitis und wahrscheinliche Pankreatitis • Definitive Pankreatitis <p>Die Zeit seit dem vorherigen Ereignis wurde mittels eines Cox-Regressionsmodells ohne Rang-Stratifizierung bestimmt.</p> <p>Für die Analysen wurde die PHREG-Prozedur der SAS-Version 9.1.3 genutzt.</p> <p>Folgende Faktoren wurden zur Abbildung der Zeit bis zum wiederkehrenden Ereignis herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung (0=prä, 1=post; lineare Dosierung (0=prä; 3; 10) oder nominale Dosierung (0=prä; 1; 2)) • Geschlecht (weiblich/männlich) • Diabetes (ja/nein) • Alter beim Erstereignis (Jahre) • Alter bei Beginn des Vorbehandlungsintervalls (Jahre) • Anzahl vorheriger Ereignisse bei Beginn des Vorbehandlungsintervalls • Stratifizierung der Ereignisse nach Studie (CT-AMT-011-01 oder CT-AMT-011-02) • Beurteilung der Fehlanpassung (Lack-of-Fit) des gewählten Modells mittels Devianz-Residuen <p>Zur Beurteilung der Kontinuität des Behandlungseffekts, unabhängig von der Dauer der Vorbehandlungsperiode, wurde eine Sensitivitätsanalyse für 14 verschiedene Zeitintervalle vor der Behandlung durchgeführt (weitere Ausführungen Amsterdam Molecular Therapeutics 2011 S. 21).</p>	20f
	Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Von 27 Patienten aus den Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 nahmen 22 Patienten an der CT-AMT-011-03 teil. Siebzehn der 22 Patienten hatten eine Injektion mit Alipogentiparvovec erhalten.</p> <p>Flussdiagramm: siehe unten.</p>	15
13	Aufnahme/ Rekrutierung	<p>Die Studie fand zwischen Januar 2011 und März 2011 statt.</p> <p>Teilnehmer waren Patienten der Studien PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02, die ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie CT-AMT-011-03 gegeben haben.</p>	1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Eine Darstellung der Patientencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.	
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben.	
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Von 27 potentiell möglichen Teilnehmern, haben 22 Patienten der Teilnahme an der CT-AMT-011-03 zugestimmt. Von den 22 Teilnehmern haben 17 Teilnehmer eine Intervention mit Alipogentiparvovec erhalten.	24, 27
17	Ergebnisse und Schätzmethode	Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.	
18	Zusätzliche Analysen	Es wurden keine zusätzlichen Analysen durchgeführt.	
19	Unerwünschte Wirkungen	Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.	
	Diskussion		
20	Interpretation (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Eine Diskussion der Ergebnisse findet in Abschnitt 4.3.2.4 statt.	
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Eine Aussage zur Generalisierbarkeit findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.	
22	Bewertung der Evidenz	Eine Bewertung der Evidenz findet sich in Abschnitt 4.4.1.	
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004) AMT: Amsterdam Molecular Therapeutics; gc: Genomkopien; LPL: Lipoproteinlipase; LPLD: Lipoproteinlipasedefizienz Quelle: Amsterdam Molecular Therapeutics 2011			

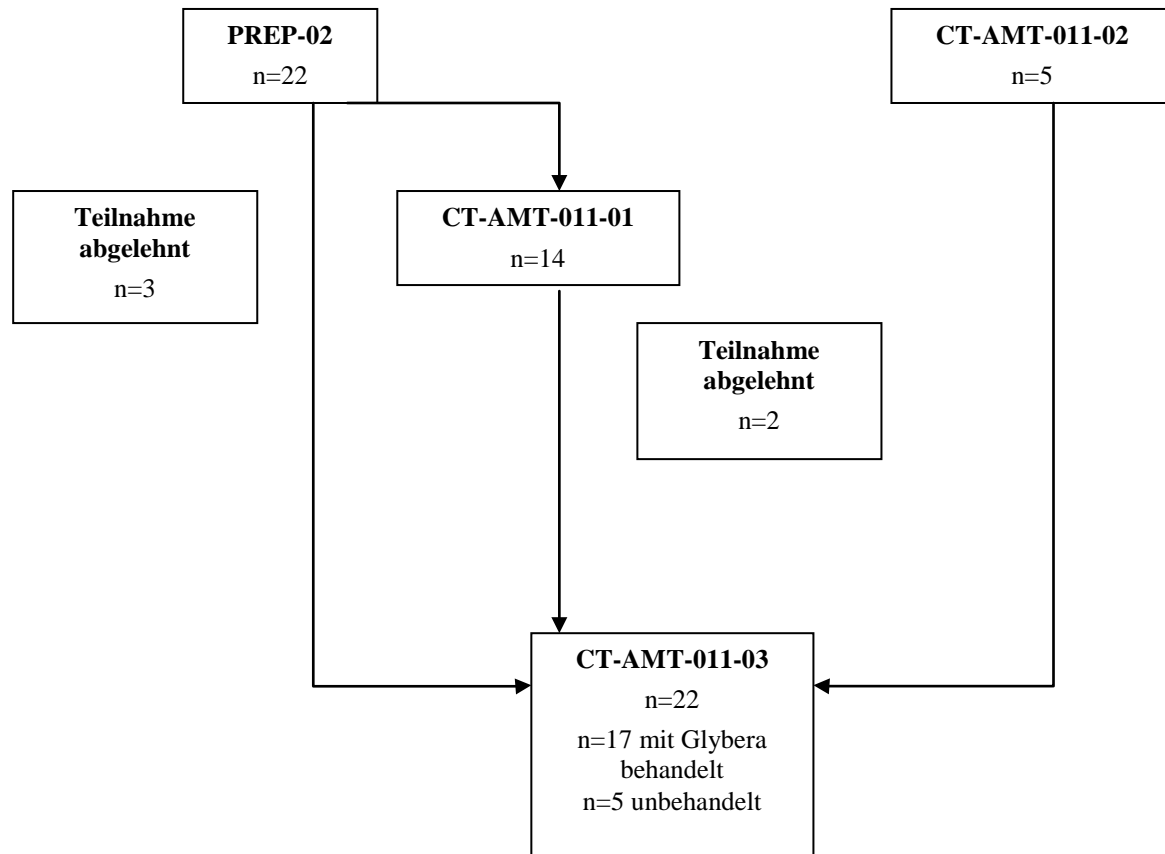


Abbildung 8: Flow-Chart zur Studie CT-AMT-011-03

Tabelle 4-87: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CT-AMT-011-05

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
1	Titel und Zusammenfassung	<p>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 CT- AMT-011-02</p> <p>CT-AMT-011-05 ist eine multizentrische Beobachtungsstudie mit retrospektiver Datenerfassung und –analyse der abdominalen Schmerzereignisse, die seit der Studie CT-AMT-011-03 zu einer Hospitalisierung der Patienten geführt hatte. Die Patienten hatten zuvor an den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und/oder CT-AMT-011-02 teilgenommen. Für Patienten, die nicht an der nachfolgenden Studie CT-AMT-011-03 teilgenommen hatten, wurde die Information über abdominale Schmerzereignisse mit Hospitalisierung dem Zeitraum seit der LPLD-Diagnose entnommen. Für die Auswertung wurden die Daten aus der Studie CT-AMT-011-03 mit den Daten aus dieser Studie kombiniert.</p> <p>Studiensponsor war UniQure biopharma B.V.</p>	1, 30
2	Einleitung Hintergrund	<p>Lipoproteinlipase-Defizienz (LPLD) ist eine autosomale rezessiv-erbliche Erkrankung, die durch homozygote oder gemischt heterozygote Mutationen im LPL-Gen verursacht wird. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden mehr als 220 LPL-Mutationen beschrieben, von denen die meisten mit einem Verlust an katalytischer Enzymfunktion assoziiert sind.</p> <p>LPLD manifestiert sich üblicherweise während der Kindheit mit schweren Bauchschmerzen, wiederholten kolikartigen Schmerzen und wiederholten Episoden akuter Pankreatitis. Die schlimmste Komplikation, die mit LPLD in Verbindung gebracht wird, ist akute Pankreatitis, die häufig zu längeren Krankenhausaufenthalten führt. Wiederholte Episoden akuter Pankreatitis können zu einer chronischen Pankreatitis führen, die letztlich in endokriner und exokriner Pankreasinsuffizienz resultiert.</p> <p>Zur Diagnose akuter Pankreatitisepisoden wird eine Kombination aus Zeichen und Symptomen, definiert in den Atlanta Diagnostic Criteria, herangezogen. Eine detaillierte Dokumentation in der Patienten-Krankenakte ermöglicht die Unterscheidung einer akuten Pankreatitis von weniger schweren abdominalen Schmerzen für eine retrospektive Analyse.</p> <p>Alipogentiparvovec ist ein Gentherapeutikum zur Behandlung der LPLD. Es enthält die humane LPL-Genvariante LPL^{S447X} in einem Vektor. Der in der Studie CT-AMT-010-01 eingesetzte Vorläufer von Alipogentiparvovec, AMT-10, unterscheidet sich von Alipogentiparvovec ausschließlich im Hinblick auf das Produktionssystem.</p> <p>Die Studie CT-AMT-011-05 wurde durchgeführt, um Daten zu abdominalen Schmerzereignissen mit Hospitalisierung zu sammeln, die nach der Studie CT-AMT-011-03 aufgetreten waren, sowie zur Beurteilung dieser Ereignisse als mögliche Pankreatitisepisoden.</p>	27, 30

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
	Methoden		
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	<p>Die Studie wurde in zwei Zentren in Québec, Kanada, und Amsterdam, Niederlande, durchgeführt.</p> <p>Die Patienten mussten an den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und/oder CT-AMT-011-02 teilgenommen haben. Diejenigen Patienten, die nur an der Studie PREP-02 teilgenommen hatten, aber nicht mit der Prüfmedikation behandelt worden waren, mussten an der Studie CT-AMT-011-03 teilgenommen haben.</p> <p>In den Vorläuferstudien wurden 30 Patienten für eine mögliche Teilnahme an dieser Studie identifiziert, von denen 24 in eine Teilnahme einwilligten, fünf aus der Studie CT-AMT-010-01, vier aus der Studie PREP-02, 12 aus der Studie CT-AMT-011-01 und drei aus der Studie CT-AMT-011-02.</p> <p>Zusätzlich wurden die Daten von fünf weiteren Patienten in die Analyse einbezogen, die die Teilnahme an dieser Studie verweigert, aber an der Studie CT-AMT-011-03 teilgenommen hatten.</p> <p>Von diesen insgesamt 29 Patienten waren in der jeweiligen Vorläuferstudie 24 entweder mit AMT-010 oder Alipogentiparvovec behandelt worden und 22 hatten an der Studie CT-AMT-011-03 teilgenommen.</p>	6, 37f
4	Intervention	Nicht zutreffend.	
5	Ziele	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung von Inzidenz und Schweregrad akuter Pankreatitisepisoden bei LPLD-Patienten, die zuvor an den klinischen Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und/oder CT-AMT-011-02 teilgenommen hatten. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnung aller potenziellen Pankreatitisereignisse, basierend auf einheitlichen Diagnosekriterien und standardisierter verblindeter Auswertung: <ul style="list-style-type: none"> ○ vom Datum der LPLD-Diagnose bis zur Behandlung mit AMT-010 oder Alipogentiparvovec, ○ nach der Behandlung mit AMT-010 oder Alipogentiparvovec. • Für LPLD-Patienten, die an der PREP-02-Studie und an der Studie CT-AMT-011-03 teilgenommen hatten: vom Diagnosedatum bis dato. Für diese Patienten waren Daten bis zur Befragung in der Studie CT-AMT-011-03 verfügbar. Daher werden im Rahmen der Studie CT-AMT-011-05 Daten von der Befragung bis dato erfasst. • Beurteilung des Datums des ersten Auftretens und der Häufigkeit von Pankreatitisepisoden in der LPLD-Patientenpopulation. • Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) seit dem letzten Studienbesuch der Patienten in den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 oder CT-AMT-011-02. 	29

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentation der Information zu Schwangerschaften und ihrem Ausgang seit dem letzten Studienbesuch der Patienten in den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 oder CT-AMT-011-02. 	
6	Zielkriterien	<p>Zielkriterien waren die Krankengeschichte der LPLD-Patienten, der Verlauf von Pankreatitis und akuten abdominalen Schmerzereignissen, einschließlich Hospitalisierungen sowie potenzielle SUE und Information zu Schwangerschaften seit dem letzten Studienbesuch in der jeweiligen Vorläuferstudie.</p> <p>Alle im Rahmen der Studie berichteten Ereignisse wurden nach Beurteilung durch ein unabhängiges Expertengremium auf Basis der Diagnosekriterien einer von vier Gruppen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definitive akute Pankreatitis • Wahrscheinliche akute Pankreatitis • Abdominalschmerzen • Andere <p>Für die Diagnose einer akuten Pankreatitis mussten zwei der drei folgenden Charakteristika erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abdominalschmerzen, gleichbedeutend mit akuter Pankreatitis (akuter Beginn anhaltender, schwerer epigastrischer Schmerzen mit häufiger Ausstrahlung in den Rücken) • Serumlipase-Aktivität (oder Amylase-Aktivität) mindestens dreifach höher als der obere Grenzwert des Normalbereichs • Charakteristische Befunde einer akuten Pankreatitis in der kontrastmittelgestützten Computertomographie, seltener in der Magnetresonanztomographie oder im transabdominalen Ultraschall <p>Zusätzlich wurden folgende Kriterien erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demographie (einschließlich Körpergewicht) • Rauchgewohnheiten (früher und gegenwärtig) • Alkoholkonsum (früher und gegenwärtig) • Drogenmissbrauch (früher und gegenwärtig) • Allgemeiner Lebensstil und Gewohnheiten (Diät, körperliche Aktivität etc.) • Medizinische Krankengeschichte, Operationen • Endokriner / exokriner Status (Tests und Ergebnisse) • Beginn jeglicher Therapie, die den Fettstoffwechselstatus beeinflussen kann, seit der Teilnahme an den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und/oder CT-AMT-011-02 • Teilnahme an einer klinischen Studie während oder nach der Teilnahme an den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und/oder CT-AMT-011-02 • Jedes Ereignis oder Hospitalisierungen nicht aufgrund akuter abdominaler Schmerzereignisse, die als SUE einzustufen waren und seit dem letzten Studienbesuch des 	32f

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Patienten aufgetreten waren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen: seit dem letzten Studienbesuch aufgetretene Schwangerschaften mit Ausgang • Patienten: Information zu einer seit dem letzten Studienbesuch in der Vorläuferstudie aufgetretenen Schwangerschaft der Partnerin 	
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein-/Ausschluss-kriterien)	<p>Eine formale Fallzahlbestimmung erfolgte nicht.</p> <p>Die Patienten mussten zuvor an den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und/oder CT-AMT-011-02 teilgenommen haben. Patienten, die aus der Studie PREP-02, die keine Injektion der Prüfmedikation erhalten hatten, mussten anschließend an der Studie CT-AMT-011-03 teilgenommen haben.</p>	37, 43
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Jedem Patienten wurde eine fünfstellige Identifikationsnummer zugeteilt, bestehend aus zwei Ziffern für das Land, einer Ziffer für das Studienzentrum und zwei fortlaufenden Ziffern für den Patienten.</p>	38, 837
9	Verblindung	<p>Die Daten, die dem Expertengremium zur Beurteilung vorgelegt wurden, waren sowohl im Hinblick auf die Behandlung, falls zutreffend, als auch auf das zeitliche Auftreten der Ereignisse vor oder nach der Behandlung verblindet.</p>	34
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Kleinste Analyseeinheit: Patient</p> <p>Die Hauptpopulation für die Wirksamkeitsanalyse umfasste alle Patienten, die im Rahmen der Studien CT-AMT-011-01 oder CT-AMT-011-02 eine Alipogentiparvovec-Injektion erhalten hatten.</p> <p>Nebenpopulationen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten, die im Rahmen der Studie CT-AMT-010-01 eine AMT-010-Injektion erhalten hatten • Alle Patienten, die in der Studie CT-AMT-010-01 eine AMT-010-Injektion oder in den Studien CT-AMT-011-01 oder CT-AMT-011-02 eine Alipogentiparvovec-Injektion erhalten hatten • Unbehandelte Patienten aus der Studie PREP-02 • Alle in die Studie CT-AMT-011-05 aufgenommenen Patienten 	40
11	Statistische Methoden	<p>Statistische Analysen wurden durchgeführt zur Beurteilung der abdominalen Schmerzepisoden vor und nach der Behandlung mit AMT-010 oder Alipogentiparvovec. Insgesamt wurden eine Hauptgruppe und sechs Nebengruppen gesicherter Ereignisse betrachtet.</p> <p>Hauptgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definitive akute Pankreatitis, wahrscheinliche akute Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit Hospitalisierung von ≥ 7 Tagen <p>Nebengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definitive akute Pankreatitis, wahrscheinliche akute Pankreatitis und Abdominalschmerzen mit Hospitalisierung von ≥ 3 Tagen 	40ff

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> Definitive akute Pankreatitis und wahrscheinliche akute Pankreatitis Definitive akute Pankreatitis Definitive akute Pankreatitis, wahrscheinliche akute Pankreatitis und Abdominalschmerzen (ausschließlich Summentabellen und Listen) Abdominalschmerzen ohne Hospitalisierung Abdominalschmerzen, keine Information zu Hospitalisierung <p>Die primäre Analyse erfolgte für die Hauptpopulation und die Hauptgruppe gesicherter Ereignisse. Zum Vergleich der Ergebnisse vor und nach der Behandlung wurde die Poisson-Verteilung mit Stratifizierung nach der Dosis herangezogen. Zusätzlich wurde die Anzahl der Pankreatitisepisoden vor und nach Behandlung mit 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.</p> <p>Eine explorative Analyse wurde unter Benutzung eines modifizierten Prentice-Williams-Peterson-Modells durchgeführt zur Erfassung der Zeit seit dem vorherigen Ereignis. Die Analyse erfolgte für alle Patientenpopulationen und Ereignisgruppen sowie die Vorbehandlungsintervalle mit der PHREG-Prozedur der SAS-Version 9.2. Folgende Faktoren wurden zur Abbildung der Zeit bis zum wiederkehrenden Ereignis herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dosis ($x 10^{11}$ gc/kg; $1 x 10^{11}$ gc/kg; $3 x 10^{11}$ gc/kg; $1 x 10^{12}$ gc/kg) Geschlecht (weiblich/männlich) Diabetes (nein/ja) Alter beim Erstereignis (Jahre) Alter bei Beginn des Vorbehandlungsintervalls (Jahre) Anzahl vorheriger Ereignisse bei Beginn des Vorbehandlungsintervalls Ereignis-Rangfolge (Werte 1, 2, 3 etc.) 	
	Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Von den insgesamt 30 Patienten aus den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 nahmen 24 an der Studie CT-AMT-011-05 teil. Die Daten von fünf weiteren Patienten, die ihre Teilnahme an dieser Studie verweigert, aber an der Studie CT-AMT-011-03 teilgenommen hatten, wurden ebenfalls in die Analyse einbezogen. Flussdiagramm: siehe unten.	37
13	Aufnahme/ Rekrutierung	Die Studie fand zwischen September 2013 und Dezember 2013 statt. Teilnehmer waren Patienten aus den Studien CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02, die ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie CT-AMT-011-05 gegeben hatten.	1, 37
14	Patientencharakteristika zu	Eine Darstellung der Patientencharakteristika findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
	Studienbeginn (baseline data)		
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben	
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	24 Patienten nahmen an der Studie CT-AMT-011-05 teil. Die Daten aller 24 Patienten wurden in die Analyse einbezogen. Zusätzlich wurden die Daten von fünf weiteren Patienten ausgewertet, die nicht an der Studie CT-AMT-011-05, aber an der Studie CT-AMT-011-03 teilgenommen hatten, so dass von insgesamt 29 Patienten Daten für die Analyse zur Verfügung standen.	31
17	Ergebnisse und Schätzmethode	Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.	
18	Zusätzliche Analysen	Eine Sensitivitätsanalyse wurde zu Schweregrad der Ereignisse und Dosisgruppe für alle Patientenpopulationen durchgeführt.	59f
19	Unerwünschte Wirkungen	Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.	
	Diskussion		
20	Interpretation (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Eine Diskussion der Ergebnisse findet in Abschnitt 4.3.2.4 statt.	
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Eine Aussage zur Generalisierbarkeit findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.	
22	Bewertung der Evidenz	Eine Bewertung der Evidenz findet sich in Abschnitt 4.4.1.	
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004) AMT: Amsterdam Molecular Therapeutics; gc: Genomkopien; LPL: Lipoproteinlipase; LPLD: Lipoproteinlipasedefizienz Quelle: uniQure biopharma B.V. 2014d			

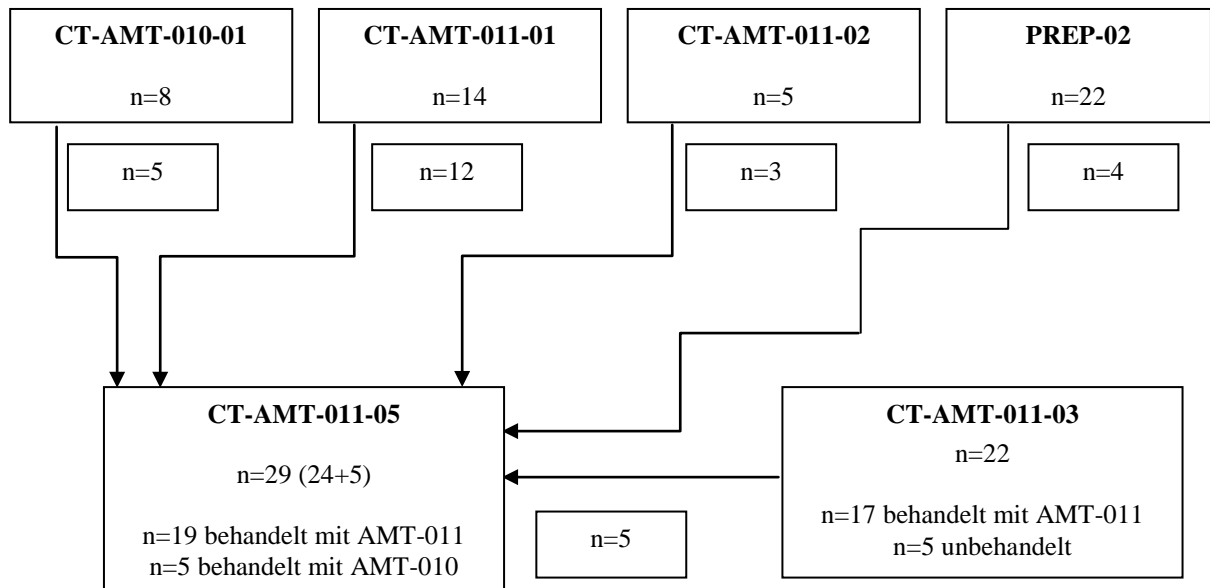


Abbildung 9: Flow-Chart zur Studie CT-AMT-011-05

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 für Orphan Drugs nicht notwendig.

Da generell von einem hohen Verzerrungspotential bei nicht-kontrollierten oder nicht-vergleichenden Studien ausgegangen wird, wird auf die Bewertung des Verzerrungspotenzial verzichtet (vgl. Higgins und Green 2008: 5.1.0, Chapter 13; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013: Seiten 119-122).

Es fand keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise statt.

Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten,

und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
