

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alipogentiparvovec (Glybera[®])

Chiesi GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.10.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Gentherapie mit einem AAV	7
Abbildung 2: Chylomikron- und VLDL-Stoffwechsel nach Administration von Alipogentiparvovec (Amsterdam Molecular Therapeutics 2010).....	8
Abbildung 3: Struktur von Alipogentiparvovec	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CM	Chylomikron
CMV	Cytomegalovirus Promotor
CMV-IE	Cytomegalovirus immediate early
DNA	Desoxyribonukleinsäure
gc	Genomkopien
ITR	Inverted terminal repeats
kb	Kilobasenpaare
LPL	Lipoproteinlipase
LPLD	Lipoproteinlipasedefizienz
LPL ^{S447X}	Lipoproteinlipase Typ S447X
mRNA	Messenger RNA
pA Sequenz	Poly-A Sequenz
PZN	Pharmazentralnummer
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
WPRE	Woodchuck hepatitis virus post-transcriptional regulatory element

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10272194	EU/1/12/791/001	3 x 10 ¹² gc/ml	1 Stück
gc: Genomkopien			

Quelle: (European Medicines Agency (EMA) 2012b)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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.

LPLD ist gekennzeichnet durch einen Defekt des Gens, das für das Enzym Lipoproteinlipase (LPL) kodiert. LPL ist essentiell für die Hydrolyse der Triglyceride; erst die über Hydrolyse freigesetzten Fettsäuren können für die Energiegewinnung im Körper zu Verfügung stehen (Brunzell 1993-2014).

Alipogentiparvovec überträgt die Genvariante LPL^{S447X} und führt zu einer Expression von funktionsfähigem LPL, das sowohl Chylomikronen als auch Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL) metabolisiert. Die Therapie mit Alipogentiparvovec führt so zu einem verbesserten Chylomikronen-Stoffwechsel, was mit einer Reduzierung des Risikos einer potentiell lebensbedrohlichen akuten Pankreatitis einhergeht (Burnett und Hooper 2009). Es kann davon ausgegangen werden, dass mit einer Verminderung der Pankreatitis-Inzidenz eine Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten assoziiert ist, u.a. da es seltener zu Krankenhausaufenthalten kommt (Gaudet et al. 2012).

Alipogentiparvovec ist die erste für LPLD zugelassene Therapie.

Wirkmechanismus von Alipogentiparvovec

Alipogentiparvovec ist die Kombination einer rekombinant exprimierten replikationsdefizienten Adeno-assoziierten Virushülle und einer darin verpackten Expressionskassette, die das Gen für die therapeutisch wirksame LPL (humane Genvariante LPL^{S447X}) enthält. Das Therapeutikum wurde entwickelt, um die humane LPL-Genvariante in menschliche Myozyten einzuschleusen und funktionsfähige LPL zu exprimieren (Chiesi GmbH 2014).

Nach der intramuskulären Injektion wird der Vektor in die Muskelzelle über Endozytose aufgenommen (Daya und Berns 2008; Duan et al. 2001).

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

Für die Integration der natürlichen Adeno-assoziierten Virus (AAV)-Desoxyribonukleinsäure (DNA) in die chromosomale DNA der Wirtszelle, ist ein Virus-eigenes Protein, das Rep Protein, notwendig. Dieses Protein fehlt in den rekombinanten Alipogentiparvovec Vektoren. Die Expressionskassette, die das Gen für die therapeutisch wirksame LPL (humane Genvariante LPLS^{447X}) enthält, persistiert deshalb fast ausschließlich als episomales Konkatermer im Zellkern. Das Risiko für eine durch Insertionen ins Genom verursachte Mutagenese wird hierdurch minimiert (Daya und Berns 2008; Kaepfel et al. 2013).

Nach der Transkription und Translation durch die Wirtszelle wird LPL in die Muskelkapillaren sezerniert (vgl. Abbildung 1). Dort bindet LPL über Heparan-Sulfat-Proteoglykane an die Oberfläche der Endothelzellen, und metabolisiert Chylomikronen und VLDL (Daya und Berns 2008; Gaudet et al. 2012).

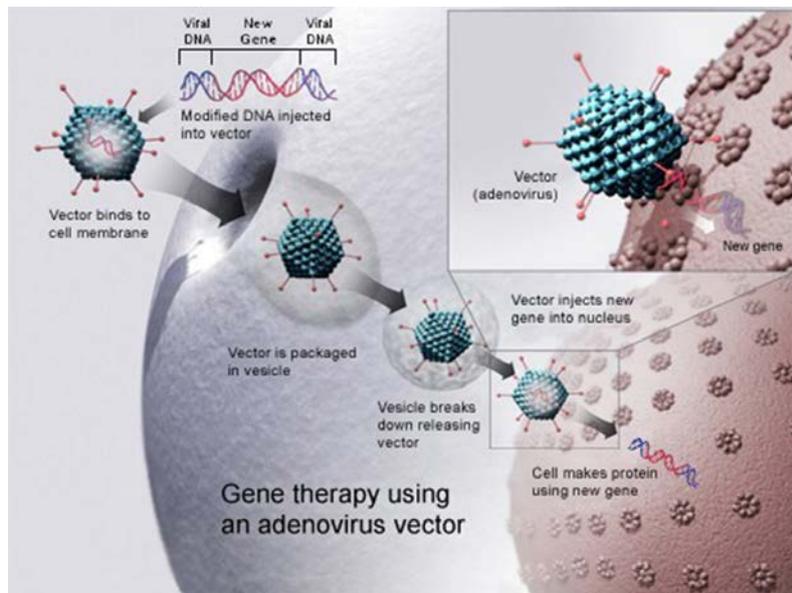


Abbildung 1: Gentherapie mit einem AAV

Wirksamkeit von Alipogentiparvovec auf den Lipidstoffwechsel

Alipogentiparvovec überträgt die Genvariante LPL^{S447X} und führt zu einer Expression von funktionsfähigem LPL, das sowohl Chylomikronen als auch VLDL metabolisiert. Dabei besitzt LPL eine höhere Affinität zu Chylomikronen als zu VLDL. Die nach der Hydrolyse der gebundenen Triglyceride verbleibenden Chylomikronen-Reste („remnants“) werden von der Leber aufgenommen (vgl. Abbildung 2).

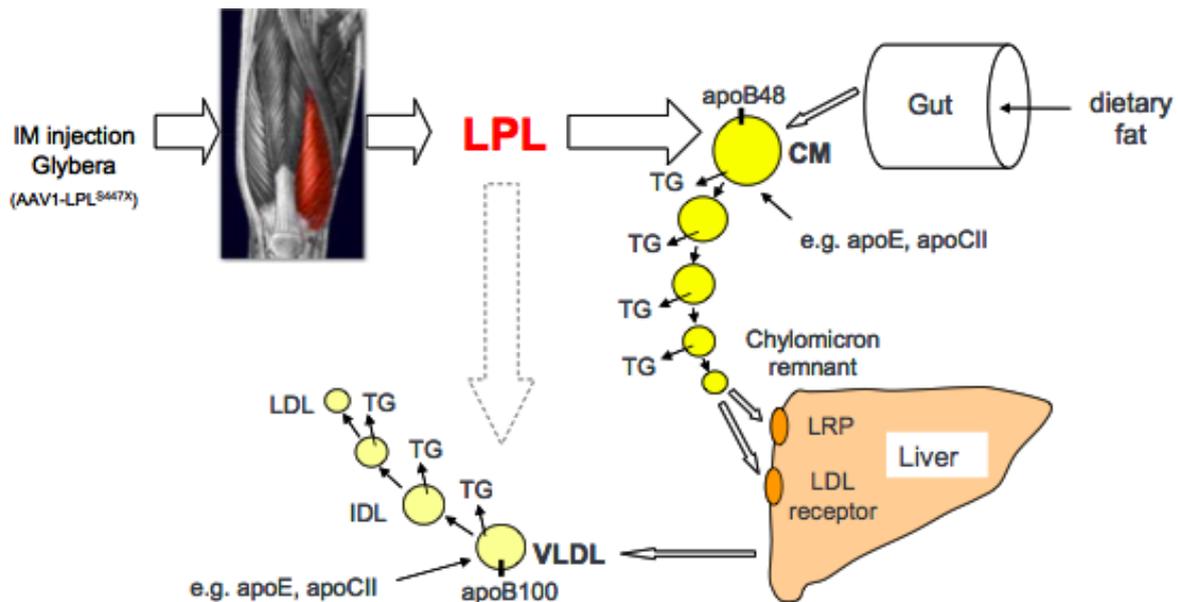


Abbildung 2: Chylomikron- und VLDL-Stoffwechsel nach Administration von Alipogentiparvovec (Amsterdam Molecular Therapeutics 2010)

Analysen zeigen eine persistente Wirkung auf den Chylomikron-Stoffwechsel und eine Reduktion der in den Chylomikronen gebundenen Triglyceride (Amsterdam Molecular Therapeutics 2010).

Alipogentiparvovec verbessert den postprandialen Metabolismus von neu gebildeten Chylomikronen, gemessen über eine Reduktion der Chylomikron-Aktivität (mittels eines mit der Nahrung aufgenommenen 3H-Tracer, der sich an die Fettsäuren der Chylomikronen bindet). 14 Wochen nach Therapie zeigte sich ein deutlich verbesserter postprandialer Chylomikron-Metabolismus vergleichbar mit gesunden Kontrollpersonen (Carpentier et al. 2012). Die Reduktion der Chylomikron-Aktivität wurde bis zu 52 Wochen nach Therapie untersucht und nachgewiesen (vgl. Abbildung 10 in Amsterdam Molecular Therapeutics 2010). Dieser dauerhafte klinische Effekt geht mit einer persistenten Gen-Expression einher, die an einem Patienten bis zu einem Jahr nach Therapie untersucht und nachgewiesen werden konnte (Patient 011-02-01-001 in Studie CT-AMT-011-02).

Für eine Langzeit-Wirkung von Alipogentiparvovec spricht auch der klinisch relevante Rückgang an Pankreatitis-Episoden innerhalb eines Follow-up-Zeitraums von bis zu 5 Jahren (Burnett und Hooper 2009; uniQure biopharma B.V. 2014).

Alipogentiparvovec im Detail

Beschreibung des LPL-Gens mit Struktur und der LPL^{S447X} Variante

Das LPL-Gen ist auf Chromosom 8 lokalisiert (Lokalisation 8p21.3) und wird hauptsächlich in Herz- und Skelettmuskelzellen und im Fettgewebe exprimiert (Rip et al. 2006a). Es ist

30 Kilobasenpaare (kb) lang und weist 10 Exons auf, die für zwei verschiedene Messenger RNA (mRNA) kodieren (Brunzell 1993-2014).

Das LPL-Gen weist eine hohe Rate an Einzelnukleotid-Polymorphismen („single nucleotid polymorphism“) auf. Es wurden bereits einige dieser Punktmutationen auf ihre Effekte auf den Lipidstoffwechsel und daraus resultierende Folgeerkrankungen, wie z.B. Artherosklerose und weitere kardiovaskuläre Erkrankungen, untersucht (Frikke-Schmidt et al. 2007; Rip et al. 2006a; Sagoo et al. 2008; Wittrup et al. 1999).

Eine LPL-Genvariante (S447X) umfasst eine Mutation in Exon 9 an Position 1595. Dadurch wird auf Position 447 ein vorzeitiges Stop Codon eingeführt, welches dazu führt, dass dem Lipoprotein LPL am C-terminalen Ende die Aminosäuren Serin und Glycin fehlen. Im Gegensatz zu allen anderen bekannten LPL-Varianten ist diese Mutation mit positiven Effekten auf den Lipidstoffwechsel und einem protektiven Effekt hinsichtlich der Entwicklung von Artherosklerose assoziiert (Frikke-Schmidt et al. 2007; Jensen et al. 2009; Sagoo et al. 2008; Wittrup et al. 1999). Die in der Literatur selten beschriebene „gain of function“ Mutation ist meist mit einem protektiven kardiovaskulären Profil assoziiert (Franceschini et al. 1985; Iacoviello et al. 1998; Margaglione et al. 1998; Rip et al. 2006a).

Insgesamt wurden bisher über 220 Defekte des LPL-Gens identifiziert, die mit einer LPLD einhergehen. Davon sind ca. 70 % „missense“ Mutationen (codiert für eine andere Aminosäure), 10 % „nonsense“ Mutationen (codiert für einen Stop der Translation), 18 % „gene rearrangements“ (Austausch von Allelen) und 2 % sind nicht näher identifiziert. Die Mutationen sind meist in der zentralen Gen-Region (Exon 5 und 6) zu finden (74,6 %). Neben den strukturellen Genmutationen wurden auch Varianten des LPL-Promotorgens identifiziert (Brunzell 1993-2014; Brunzell und Deeb 2001; Gilbert et al. 2001).

Adeno-assoziierte Viren (AAV)

Adeno-assoziierte Viren (AAV) gehören zu den Dependoviren, d. h. sie sind abhängig von einer Koinfektion mit einem Helfervirus (meist Adenovirus, aber auch Herpes simplex Virus Typ 1 oder Cytomegalievirus), um in der Zelle zu replizieren. Die DNA von AAV kann in das Genom auf Chromosom 19 integrieren oder die DNA wird als episomales Konkatemer, d.h. serielle, multiple Kopien der gleichen DNA Sequenz, die episomal im Zellkern verbleiben, in der Wirtszelle gespeichert (Daya und Berns 2008; Schnepf et al. 2005). Für die Integration ist jedoch das virale rep Protein notwendig, das in für die Verabreichung des LPL-Gens rekombinant exprimierten Virushüllen nicht vorhanden ist.

Zwölf humane Serotypen des AAV (AAV-1 bis AAV-12) und über 100 nicht-humane Serotypen wurden bisher identifiziert. Da AAV nicht pathogen sind, eine hohe Persistenz aufweisen und viele Serotypen zur Verfügung stehen, werden AAV häufig als virale Vektoren in der Gentherapie eingesetzt (Daya und Berns 2008; Goncalves 2005).

Darüber hinaus weisen die unterschiedlichen Serotypen des AAV verschiedene Gewebetropismen auf. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass AAV-8 eine Affinität

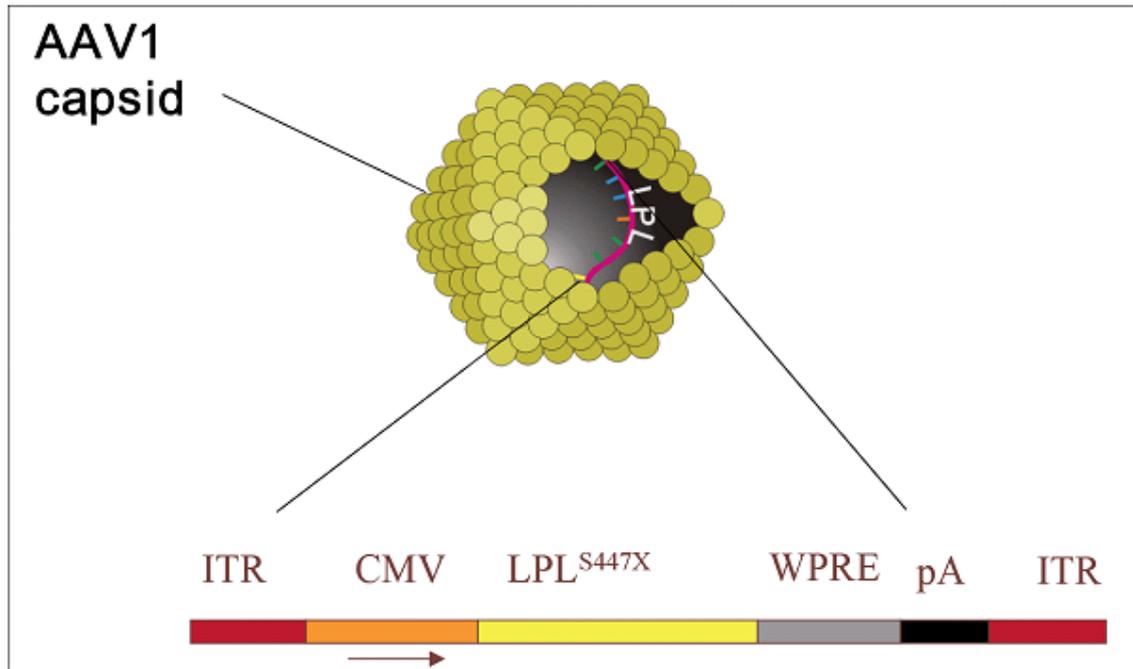
Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

zum Lebergewebe zeigt, während AAV-1, -6 und -7 hauptsächlich in die Skelettmuskulatur eindringen und sich dort vermehren (Chao et al. 2000; Davidoff et al. 2005; Duan et al. 2001).

Das Kapsid von Alipogentiparvovec besteht aus den AAV-1 Serotyp Untereinheiten VP1, VP2 und VP3 in der relativen Stöchiometrie 1:1:10. Die Verwendung von AAV-1 führt zu einem erhöhten Gewebetropismus und verbessert damit den Gentransfer in die Myozyten (Daya und Berns 2008).

Die LPL-Expressionskassette, die in der AAV-1-Hülle verpackt ist, also das Genom von Alipogentiparvovec, enthält kurze Sequenzanteile des AAV-Serotyps 2. Man spricht daher von einem Hybridvektor. Die Länge des Vektorgenoms beträgt 3,6 kb und besteht aus folgenden Elementen (European Medicines Agency (EMA) 2012a):

- dem „Cytomegalovirus immediate early“ (CMV-IE) Promotor: Dieser weist eine hohe Transgen-Expression in verschiedensten Zelltypen auf (Papadakis et al. 2004)
- das LPL^{S447X} Gen (cDNA-Sequenz)
- dem „woodchuck hepatitis virus post-transcriptional regulatory element“ (WPRE), ein Enhancer, der durch seine Tertiärstruktur die Transkription in viralen Vektoren weiter verstärkt (Lee 2004)
- einer Poly(A) (pA) Sequenz des bovinen Wachstumshormons, die für den nuklearen Export, die Translation und die Stabilität der mRNA benötigt wird (Guhaniyogi und Brewer 2001; Wu und Brewer 2012)
- „inverted terminal repeats“ (ITR) vom Serotyp AAV-2. Die symmetrischen ITR Sequenzen bilden eine Haarnadelstruktur, die die Synthese des DNA-Doppelstrangs ermöglichen (Bohenzky et al. 1988). Die ITRs werden für die Verpackung der DNA in die Kapside sowie für den Aufbau des vollständigen AAV Partikels benötigt (Zhou und Muzyczka 1998). Vor allem unterstützen sie aber bei der Bildung von episomalen Konkatermenen.



ITR: inverted terminal repeats, CMV: Cytomegalovirus Promotor, LPL^{S447X}: Lipoproteinlipase Typ S447X, WPRE: woodchuck hepatitis virus post-transcriptional regulatory element, pA Sequenz: poly-A Sequenz

Abbildung 3: Struktur von Alipogentiparvovec

LPL-Gen-Expression

Verschiedene qualitative und quantitative Methoden wurden in den klinischen Studien zu Alipogentiparvovec angewandt, um die Expression und Persistenz der LPL erfolgreich nachzuweisen (vgl. Tabelle 1 in Amsterdam Molecular Therapeutics 2010). Ein indirekter Hinweis für die LPL-Sekretion in die Kapillarendothelien und für die damit verbundene enzymatische Aktivität des sezernierten Proteins ergibt sich aus der Anreicherung von Triglyceriden in den Muskelzellen (immunhistochemischer Nachweis mittels Oil Red O-Färbung) nach Administration von Alipogentiparvovec. Die Muskelzelle benötigt freie Fettsäuren, die aus den Chylomikronen mittels LPL freigesetzt werden zur Energiegewinnung, da sie die in den Chylomikronen gebundenen Triglyceride nicht aufnehmen kann. Jedoch ist die Muskelzelle in der Lage, die aufgenommenen freien Fettsäuren wieder zu Triglyceriden zu verestern. Dies erklärt eine Anreicherung von Triglyceriden in der Muskelzelle nach Nahrungsaufnahme bei vorhandener LPL-Aktivität. Tierexperimentelle und in vitro Studien zur LPL-Überexpression konnten ebenfalls nachweisen, dass eine hohe LPL-Expression mit einer Anreicherung von Triglyceriden in der Muskelzelle korreliert (Amsterdam Molecular Therapeutics 2010; Hoefler et al. 1997; Koike et al. 2002; Levak-Frank et al. 1995; Poirier et al. 2000; Rip et al. 2006b; Rip et al. 2007).

Auswirkungen auf die Umwelt

Daten zur Biodistribution und zur Ausscheidung („virus shedding“) von Alipogentiparvovec wurden im Rahmen der klinischen Studien erhoben.

In präklinischen Studien konnte die Vektor-DNA nach Alipogentiparvovec Gabe in verschiedenen Geweben, wie Muskulatur, Lymphknoten, Leber und im Blut in hohen Konzentrationen nachgewiesen werden, während sich im Gehirn, in der Lunge, dem Herzen und den Gonaden nur eine geringe Konzentration zeigte (European Medicines Agency (EMA) 2012a).

Die höchste Konzentration der Vektor-DNA im Serum fand sich ein bis zwei Tage nach der Therapie. Nach etwa acht bis zwölf Wochen war keine Vektor-DNA mehr im Serum nachweisbar. Die DNA-Konzentration erreichte im Speichel nach zwei Tagen ihr Maximum, verringerte sich dann exponentiell und war nach drei bis vier Wochen nicht mehr nachweisbar (bei allen bis auf einen Patienten). Bei einigen Patienten war die Vektor-DNA auch bis zu drei bis zehn Wochen nach Therapie im Urin nachweisbar. Die Daten zur Virus-Ausscheidung über die Samenflüssigkeit waren nicht einheitlich. In Studie CT-AMT-010-01 zeigte sich bei zwei Patienten eine transiente Nachweisbarkeit bis zu zwei Wochen nach Administration von Alipogentiparvovec, während sich in Studie CT-AMT-011-01 die DNA in der Samenflüssigkeit bis acht bis zehn Wochen nachweisen ließ. Bei zwei Patienten wurden zusätzlich in Woche 12 und Woche 26 positive Proben entnommen. In Studie CT-AMT-011-02 hingegen fand sich nach drei Wochen kein DNA-Nachweis mehr im Sperma (European Medicines Agency (EMA) 2012a).

Im Rahmen von Tierversuchen ließ sich nach Gabe von Alipogentiparvovec die Vektor-DNA auch in der weiblichen Keimbahn bei Mäusen nachweisen. Es fand jedoch keine fetale Übertragung statt (s.o.) (European Medicines Agency (EMA) 2012a).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Therapie der LPLD sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben stammen aus der Fachinformation von Alipogentiparvovec (Glybera[®]) (Chiesi GmbH 2014).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Alle Herstellerinformationen zum Arzneimittel, die in diesem Modul zitiert werden, basieren auf der Fachinformation (Chiesi GmbH 2014).

Dem zu bewertenden Arzneimittel liegt außerdem der European Public Assessment Report der European Medicines Agency zugrunde (European Medicines Agency (EMA) 2012a).

Zu Abschnitt 2.1.2 erfolgte zudem eine Literaturrecherche über PubMed sowie im Internet über Suchmaschinen wie Google und in anschließenden Handrecherchen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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 2010 *Position Paper: Mode of Action Glybera*. Data on file: Reference: CAT Day 120 List of Questions, EMEA/H/C/002145/0001 Questions Q116, Q130, Q131, Q133, Q134, Q136, Q137. Amsterdam Molecular Therapeutics, Amsterdam.
2. Bohenzky R. A., Lefebvre R. B. und Berns K. I. 1988 *Sequence and symmetry requirements within the internal palindromic sequences of the adeno-associated virus terminal repeat*. Virology 166 (2), S.316–327.
3. Brunzell J. D. 1993-2014 *Familial Lipoprotein Lipase Deficiency: Initial Posting: October 12, 1999; Last Update: April 24, 2014*, in: Pagon R.A. et al. (Eds.), *GeneReviews (Internet)*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA), S.1–11.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Chao H., Liu Y., Rabinowitz J., Li C., Samulski R. J. und Walsh C. E. 2000 *Several Log Increase in Therapeutic Transgene Delivery by Distinct Adeno-Associated Viral Serotype Vectors*. Molecular Therapy 2 (6), S.619–623.
8. Chiesi GmbH 2014 *Fachinformation Glybera® Glybera 3 × 10¹² Genomkopien/ml Injektionslösung* (Stand April 2014). Chiesi GmbH.
9. Davidoff A. M., Gray J. T., Ng C. Y. et al. 2005 *Comparison of the ability of adeno-associated viral vectors pseudotyped with serotype 2, 5, and 8 capsid proteins to mediate efficient transduction of the liver in murine and nonhuman primate models*. Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy 11 (6), S.875–888.
10. Daya S. und Berns K. I. 2008 *Gene therapy using adeno-associated virus vectors*. Clinical microbiology reviews 21 (4), S.583–593.
11. Duan D., Yan Z., Yue Y., Ding W. und Engelhardt J. F. 2001 *Enhancement of muscle gene delivery with pseudotyped adeno-associated virus type 5 correlates with myoblast differentiation*. Journal of virology 75 (16), S.7662–7671.
12. 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.
13. European Medicines Agency (EMA) 2012b *Glybera : EPAR - All Authorised presentations*. European Medicines Agency (EMA). Zugriff am: 28.07.2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002145/WC500135475.pdf.
 14. Franceschini G., Vecchio G., Gianfranceschi G., Magani D. und Sirtori C. R. 1985 *Apolipoprotein AIMilano. Accelerated binding and dissociation from lipids of a human apolipoprotein variant*. The Journal of biological chemistry 260 (30), S.16321–16325.
 15. Frikke-Schmidt R., Sing C. F., Nordestgaard B. G., Steffensen R. und Tybjaerg-Hansen A. 2007 *Subsets of SNPs define rare genotype classes that predict ischemic heart disease*. Human genetics 120 (6), S.865–877.
 16. Gaudet D., Methot J. und Kastelein J. 2012 *Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency*. Current opinion in lipidology 23 (4), S.310–320.
 17. Gilbert B., Rouis M., Griglio S., Lumley L. de und Laplaud P.-M. 2001 *Lipoprotein lipase (LPL) deficiency: a new patient homozygote for the preponderant mutation Gly188Glu in the human LPL gene and review of reported mutations: 75 % are clustered in exons 5 and 6*. Annales de Génétique 44 (1), S.25–32.
 18. Goncalves M. A. F. V. 2005 *Adeno-associated virus: from defective virus to effective vector*. Virology journal 2 (1), S.43.
 19. Guhaniyogi J. und Brewer G. 2001 *Regulation of mRNA stability in mammalian cells*. Gene 265 (1–2), S.11–23.
 20. Hoefler G., Noehammer C., Levak-Frank S. et al. 1997 *Muscle-specific overexpression of human lipoprotein lipase in mice causes increased intracellular free fatty acids and induction of peroxisomal enzymes*. Biochimie 79 (2-3), S.163–168.
 21. Iacoviello L., Di Castelnuovo A., Knijff P. de et al. 1998 *Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction*. The New England journal of medicine 338 (2), S.79–85.
 22. Jensen M. K., Rimm E. B., Rader D. et al. 2009 *S447X variant of the lipoprotein lipase gene, lipids, and risk of coronary heart disease in 3 prospective cohort studies*. American Heart Journal 157 (2), S.384–390.
 23. 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.
 24. Koike T., Wang X., Unoki H. et al. 2002 *Increased expression of lipoprotein lipase in transgenic rabbits does not lead to abnormalities in skeletal and heart muscles*. Muscle & nerve 26 (6), S.823–827.
 25. Lee J. 2004 *The lipoprotein lipase S447X polymorphism and plasma lipids: interactions with APOE polymorphisms, smoking, and alcohol consumption*. The Journal of Lipid Research 45 (6), S.1132–1139.
 26. Levak-Frank S., Radner H., Walsh A. et al. 1995 *Muscle-specific overexpression of lipoprotein lipase causes a severe myopathy characterized by proliferation of mitochondria and peroxisomes in transgenic mice*. Journal of Clinical Investigation 96 (2), S.976–986.

27. Margaglione M., Cappucci G., d'Addetta M. et al. 1998 *PAI-1 plasma levels in a general population without clinical evidence of atherosclerosis: relation to environmental and genetic determinants*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 18 (4), S.562–567.
28. Papadakis E. D., Nicklin S. A., Baker A. H. und White S. J. 2004 *Promoters and control elements: designing expression cassettes for gene therapy*. *Current gene therapy* 4 (1), S.89–113.
29. Poirier P., Marcell T., Huey P. U. et al. 2000 *Increased intracellular triglyceride in C(2)C(12) muscle cells transfected with human lipoprotein lipase*. *Biochemical and biophysical research communications* 270 (3), S.997–1001.
30. Rip J., Nierman M. C., Ross C. J. et al. 2006a *Lipoprotein lipase S447X: a naturally occurring gain-of-function mutation*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 26 (6), S.1236–1245.
31. Rip J., Sierts J. A., Vaessen S. F. C., Kastelein J. J. P., Twisk J. und Kuivenhoven J. A. 2007 *Adeno-associated virus LPL(S447X) gene therapy in LDL receptor knockout mice*. *Atherosclerosis* 194 (1), S.55–61.
32. Rip J., van Dijk K. W., Sierts J. A., Kastelein J. J. P., Twisk J. und Kuivenhoven J. A. 2006b *AAVI-LPL(S447X) gene therapy reduces hypertriglyceridemia in apoE2 knock in mice*. *Biochimica et biophysica acta* 1761 (10), S.1163–1168.
33. Sagoo G. S., Tatt I., Salanti G. et al. 2008 *Seven lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid fractions, and coronary disease: a HuGE association review and meta-analysis*. *American journal of epidemiology* 168 (11), S.1233–1246.
34. Schnepf B. C., Jensen R. L., Chen C., Johnson P. R. und Clark K. R. 2005 *Characterization of adeno-associated virus genomes isolated from human tissues*. *Journal of virology* 79 (23), S.14793–14803.
35. uniQure biopharma B.V. 2014 *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*.
36. Wittrop H. H., Tybjerg-Hansen A. und Nordestgaard B. G. 1999 *Lipoprotein Lipase Mutations, Plasma Lipids and Lipoproteins, and Risk of Ischemic Heart Disease: A Meta-Analysis*. *Circulation* 99 (22), S.2901–2907.
37. Wu X. und Brewer G. 2012 *The regulation of mRNA stability in mammalian cells: 2.0*. *Gene* 500 (1), S.10–21.
38. Zhou X. und Muzyczka N. 1998 *In vitro packaging of adeno-associated virus DNA*. *J Virol* 72 (4), S.3241–3247.