

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glybera 3 × 10<sup>12</sup> Genomkopien/ml Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### 2.1 Allgemeine Beschreibung

Alipogentiparvovec enthält die humane Lipoproteinlipase (LPL)-Genvariante LPL<sup>S447X</sup> in einem Vektor. Der Vektor umfasst eine Proteinhülle, die vom Adeno-assoziierten Virus Serotyp 1 (AAV1) abgeleitet ist, den Cytomegalievirus (CMV)-Promotor, ein Woodchuck Hepatitis-Virus posttranskriptionales regulatorisches Element und AAV2-abgeleitete endständige invertierte repetitive Sequenzen (inverted terminal repeats (ITR)). Alipogentiparvovec wird in Insektenzellen durch Anwendung rekombinanter Baculovirus-Technik hergestellt.

### 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche Alipogentiparvovec enthält 1 ml extrahierbare Lösung, in der sich 3 × 10<sup>12</sup> Genomkopien des Vektors (gc) befinden.

Jede patientenspezifische Packung enthält eine ausreichende Anzahl von Durchstechflaschen, um bei jedem Patienten eine Anwendung von 1 × 10<sup>12</sup> LPL<sup>S447X</sup> gc/kg Körpergewicht zu ermöglichen.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 47,5 mg Natrium bei 27 Injektionen pro Anwendung bis 105,6 mg Natrium bei 60 Injektionen pro Anwendung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare bis leicht trübe, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Glybera wird angewendet bei Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Die Diagnose LPLD muss durch einen Gentest abgesichert sein. Die Anwendung ist beschränkt auf Patienten mit nachweisbaren Mengen an LPL-Protein (siehe Abschnitt 4.4)

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Glybera sollte nur dann angewendet werden, wenn die Diagnose einer LPLD durch

einen geeigneten Gentest gesichert wurde (siehe Abschnitt 5.1).

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

#### Dosierung

Die Gesamtdosis von Glybera darf 1 × 10<sup>12</sup> gc/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

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

Glybera wird in einer Sitzung mittels mehrerer intramuskulärer Injektionen in die Beine verabreicht. Die Dosis pro Injektionsstelle beträgt 1,5 × 10<sup>12</sup> gc oder 0,5 ml Injektionslösung. Pro Injektionsstelle muss eine 1-ml-Spritze mit deutlichen Volumenmarkierungen für 0,5 ml verwendet werden. Pro Injektionsstelle darf ein Volumen von 0,5 ml nicht überschritten werden. Eine Spritze darf nur einmal verwendet werden.

Die Behandlung sollte durch Messung neutralisierender Antikörper und möglicher T-Zell-Reaktivität gegen AAV1 und LPL<sup>S447X</sup> vor der Anwendung sowie 6 und 12 Monate nach der Behandlung überwacht werden.

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

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

Beispiele für typische Dosierungsschemata auf der Grundlage des Körpergewichts von Patienten sind in unten stehender Tabelle aufgeführt.

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

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Ältere Menschen

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Glybera bei älteren Menschen sind begrenzt. Dosisanpassungen für Glybera sind bei älteren Menschen nicht erforderlich. Allerdings kann für Immunsuppressiva eine Dosisanpassung erforderlich sein.

#### Nieren- und Leberfunktionseinschränkung

Die Erfahrungen in der Anwendung von Glybera bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionseinschränkung sind begrenzt. Es ist keine Dosisanpassung für Glybera erforderlich.

#### Art der Anwendung

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

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

Glybera darf unter keinen Umständen intravaskulär gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Um eine sichere intramuskuläre Injektion zu gewährleisten, wird eine Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektion empfohlen.

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

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

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Glybera.
- Immundefizienz
- Patienten mit erhöhter Blutungsneigung (z.B. bei einer Thrombozytopenie) und Muskelerkrankungen (wie zum Beispiel einer Myositis) dürfen angesichts der erforderlichen großen Anzahl intramuskulärer Injektionen nicht behandelt werden.
- Thrombozytenaggregationshemmer oder sonstige gerinnungshemmende Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit den Injektionen von Glybera angewendet werden. Die Anwendung muss spätestens eine Woche vor den Injektionen beendet werden. Die erneute Anwendung darf frühestens einen Tag nach den Injektionen wieder aufgenommen werden.
- Einnahme oraler Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.6).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Die für solche Produkte geltenden lokalen Bestimmungen zur biologischen Sicherheit sind zu beachten (siehe Abschnitt 6.6).

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

##### Diät

Durch die Behandlung mit Glybera werden akute Pankreatitisschübe nicht beseitigt. Den Patienten ist anzuraten, ihre bisherige fettarme Diät beizubehalten und auch weiterhin auf den Konsum von Alkohol zu verzichten.

##### Diabetiker

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

##### Immunsuppressiva (siehe Abschnitt 5.2)

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

##### Thromboembolische Ereignisse

LPLD geht mit Hyperviskosität/Hyperkoagulabilität des Blutes einher, daher können eine Spinalanästhesie und mehrfache intramuskuläre Injektionen das Risiko (thrombo)embolischer Ereignisse bei und kurz nach

der Gabe von Glybera weiter erhöhen. Vor der Anwendung von Glybera wird eine jeweilige Bewertung des Risikoprofils im Einzelfall empfohlen. Zur Prophylaxe sind die geltenden lokalen oder internationalen Leitlinien einzuhalten (siehe dazu auch Abschnitt 4.5).

##### Zell- und Gewebespenden

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

##### Serum-Kreatinkinase

Bei den Empfängern von Glybera kann es zu einem Anstieg der Serum-Kreatinkinaseaktivität kommen, der sich etwa 2 Wochen nach Verabreichung zeigt, seinen Höhepunkt nach etwa 8 Wochen erreicht und dann bis zur Woche 26 wieder auf den Ausgangswert absinkt. Bei einem Patienten kam es zu einer Myoglobulinurie in Verbindung mit einer erhöhten Serum-Kreatinkinaseaktivität.

In Muskelbiopsien, die bis zu 52 Wochen nach Verabreichung von Glybera entnommen wurden, zeigen sich Lymphozyten- und Makrophageninfiltrate. Die langfristigen Folgen dieser zellulären Infiltration sind nicht bekannt.

##### Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 47,5 mg Natrium bei 27 Injektionen pro Anwendung bis 105,6 mg Natrium bei 60 Injektionen pro Anwendung. Dies ist bei Patienten zu berücksichtigen, die sich natriumarm ernähren müssen. Das Produkt enthält weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Anwendung an 27–60 Injektionsstellen, d.h. es ist im Wesentlichen kaliumfrei.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Kontrazeption bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen sind darauf hinzuweisen, in Übereinstimmung mit den Leitlinien für Immunsuppressiva mindestens 12 Mo-

nate lang ab Beginn der Therapie (9 Monate nach Beendigung der Anwendung von Immunsuppressiva) eine Barrieremethode zur zuverlässigen Schwangerschaftsverhütung anzuwenden. Daher wird empfohlen, mindestens 12 Monate nach der Anwendung von Glybera eine Barrieremethode zur Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.

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

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

##### Schwangerschaft

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

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

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

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

##### Tabellarische Auflistung unerwünschter Reaktionen

Die unerwünschten Reaktionen sind untenstehend gemäß MedDRA-Systemorganklas-

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Brennen, Benommenheit, Schwindelgefühl, Ameisenlaufen, Präsynkope
Gefäßerkrankungen		Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Belastungsdispnoe, Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Übelkeit, Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Abnormes Haarwachstum, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Schmerzen in einer Extremität	Arthritis, Gliederbeschwerden, Muskel- spasmen, Muskelzerrung, muskuloskeletale Steifigkeit, Myalgie, Muskelschmerzen, Nackenschmerzen, Gefühl der Schwere, akute Myositis und chronische Myositis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung, Hyperthermie	Schüttelfrost, Schmerzen an der Injektions- stelle, peripheres Ödem, Fieber
Untersuchungen	Erhöhung der Serum-Kreatin- kinaseaktivität	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Prellung	Beschwerden an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle

se und nach Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Reaktionen in absteigender Schwere aufgeführt.

Siehe Tabelle

#### Immunogenität

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

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

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51-59 63225 Langen Tel: +49 6103 77 0 Fax: +49 6103 77 1234 Website: [www.pei.de](http://www.pei.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Nicht-klinische Untersuchungen mit Dosen, die zehnmal höher als die empfohlene Dosis ( $1 \times 10^{13}$  gc/kg) waren, führten zu keinen allgemeinen systemischen unerwünschten Anzeichen oder Symptomen. Für den Fall einer Überdosierung wird eine symptomatische und supportive Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes angeraten. Falls versehentlich zwei Dosen an derselben Stelle verabreicht werden, kann dies zu einer verstärkten lokalen Reaktion wie Bildung von blauen Flecken und vermehrter Empfindlichkeit führen. Lokale Schmerzen oder erhöhte Empfindlichkeit können symptomatisch mit lokalen oder systemischen Schmerzmitteln behandelt werden.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: lipidmodifizierende Mittel, sonstige lipidmodifizierende Mittel, ATC-Code: C10AX10.

#### Wirkmechanismus

Glybera enthält die humane LPL-Genvariante *LPL<sup>S447X</sup>* in einem Adeno-assoziierten Virus vom Serotyp 1 (AAV1)-Vektor, der auf die Infektion von Muskelzellen abzielt. Glybera wird in einmaliger Serie in die Muskulatur der unteren Extremitäten injiziert, wo es von Myozyten aufgenommen wird. Die Bestandteile des Vektors wurden so gewählt, dass die Expression des *LPL<sup>S447X</sup>*-Gens und die Produktion des transgenen *LPL<sup>S447X</sup>* Proteins durch die Expressionsmaschinerie der Myozyten erfolgt, ohne dass der Vektor dabei in der Lage ist, sich selbst zu vermehren.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Lipoproteinlipase ist ein wesentliches Schlüssel-Enzym für die Metabolisierung von Lipoproteinen nach der Fettaufnahme mit der Nahrung. In klinischen Studien konnte bei einzelnen Patienten eine vorübergehende Senkung der Triglyzeride für bis zu 12 Wochen beobachtet werden. Zudem erlaubt Glybera die Expression von LPL-Protein im injizierten Muskel, was sich durch eine Verbesserung des postprandialen Chylomikronen (CM)-Metabolismus zeigt, wie bei einer kleinen Untergruppe der Patienten zu beobachten war.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Glybera wurde in drei interventionellen klinischen Studien zu AAV1-LPL<sup>S447X</sup> bei LPLD-Patienten untersucht.

Zwei dieser klinischen Prüfungen gingen prospektive Beobachtungsstudien zur Bewertung der Nüchterntriglyzeridspiegel sowie Anzeichen und Symptome der LPLD bei Probanden voraus, die eine fettarme Diät halten sollten. Die strenge Einhaltung der fettarmen Ernährung erwies sich als schwierig.

In den klinischen Studien zu Glybera kam eine Standardgenanalyse (Sequenzierung) zur Anwendung. Zur Absicherung der Diagnose sollte ein geeignetes CE-gekennzeichnetes Testverfahren oder eine vollständige Gensequenzierung angewendet werden.

#### Klinische Studie CT-AMT-010-01

In einer 12-wöchigen offenen Studie mit Dosisescalation ( $1 \times 10^{11}$  gc bis  $3 \times 10^{11}$  gc pro kg Körpergewicht intramuskulär) erhielten 8 LPLD-Patienten AAV1-LPLS447X. Es traten keine arzneimittelbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf und es wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet. Bei der Hälfte der Probanden wurde eine T-Zell-Reaktion gegen den Vektor beobachtet. Im Vergleich zu vor der Anwendung wurde für alle Patienten eine vorübergehende und variable Senkung der medianen Triglyzeridspiegel dokumentiert.

#### Klinische Studie CT-AMT-011-01

Ziel dieser offenen Dosisescalationsstudie war die Bewertung des Sicherheitsprofils und der Senkung der Nüchterntriglyzerid (TG)-Spiegel im Plasma 12 Wochen nach der Anwendung von Glybera bei 14 LPLD-Patienten. Während der 12-wöchigen Hauptstudienphase mussten alle Patienten eine fettarme Diät einhalten. Die ersten beiden aufgenommenen Patienten erhielten eine Dosis von  $3 \times 10^{11}$  gc/kg, die nächsten



4 Patienten erhielten eine Dosis von 3 × 10<sup>11</sup> gc/kg zusammen mit Immunsuppressiva (orales Ciclosporin und orales Mycophenolatmofetil ab dem Tag nach der Anwendung von Glybera bis Woche 12) und die letzten 8 Patienten erhielten eine Dosis von 1 × 10<sup>12</sup> gc/kg zusammen mit Immunsuppressiva. T-Zell-Reaktionen wurden bei etwa der Hälfte der Patienten ohne klinische Folgeerscheinungen beobachtet. Was die Triglyzeridspiegel angeht, scheint die 1 × 10<sup>12</sup> gc/kg-Dosis optimal zu sein.

#### Klinische Studie CT-AMT-011-02

Dies ist eine offene Studie zu Alipogentiparvovec in fixer Dosierung von 1 × 10<sup>12</sup> gc/kg Körpergewicht, die in einer einmaligen Serie von intramuskulären Injektionen verabreicht wird. Fünf geeignete Personen wurden in die Studie aufgenommen, wobei alle Personen Alipogentiparvovec erhielten. Die Personen erhielten zudem eine tägliche orale Gabe von 3 mg/kg/Tag Ciclosporin und 2 g/Tag Mycophenolatmofetil, beginnend drei Tage vor der Anwendung von Alipogentiparvovec bis Woche 12. Außerdem erhielten die Personen 30 Minuten vor der Gabe von Alipogentiparvovec eine einmalige intravenöse Bolusinjektion von Methylprednisolon (1 mg/kg Körpergewicht).

Bei einem Patienten wurde 7 Wochen nach der Therapie eine Lungenembolie diagnostiziert.

Bei einigen Patienten wurde eine vorübergehende Senkung der Triglyzeridspiegel bis zu 12 Wochen beobachtet. Danach erreichten die Triglyzeridspiegel wieder die Ausgangswerte. Eine nachweisliche Verbesserung des postprandialen CM-Metabolismus konnte bei 5 von 5 Patienten bis Woche 14 und bei 3 von 3 Patienten, die bis zu 52 Wochen lang nachuntersucht wurden, gezeigt werden.

Alle interventionellen Studien gingen in langfristige Studien zur Nachuntersuchung über. Die Patienten in CT-AMT-010-01 wurden bis zu 5 Jahre (n = 6) nach der Therapieanwendung nachverfolgt, diejenigen in CT-AMT-011-01 wurden bis zu 5 Jahre (n = 13), und diejenigen in CT-AMT-011-02 bis zu 1 Jahr (n = 3) nachverfolgt.

Muskelbiopsien, die ein halbes Jahr nach der Anwendung entnommen wurden, zeigten eine langfristige Expression des LPL-Gens und das Vorliegen von biologisch aktivem LPL-Protein.

#### Klinische Studie CT-AMT-11-03

Bei der Studie CT-AMT-011-03 handelte es sich um eine kombinierte retrospektive und prospektive Studie an Patienten, die an den Studien CT-AMT-10-01, CT-AMT-11-01 und CT-AMT-11-02 teilgenommen hatten. In einer Verlaufsuntersuchung von bis zu 3 Jahren im Anschluss an die Behandlung wurde bei den 12 Patienten, bei denen im Verlauf des Lebens multiple Pankreatitisschübe aufgetreten waren, ein abnehmender Trend hinsichtlich Inzidenz und Schwere der Pankreatitiden festgestellt.

#### Klinische Studie CT-AMT-11-05

Weitere Verlaufsuntersuchungen von Patienten, die an der Studie CT-AMT-11-03 (bis zu einem Median von 5,8 Jahren nach Verabreichung von Glybera) teilnahmen, zeigten

eine Reduzierung von Krankenhausaufenthalten um 1 Tag pro Patient pro Jahr im Vergleich zur gleichen Zeitspanne vor der Verabreichung.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Glybera eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Untergruppen zur Behandlung der Lipoproteinlipasedefizienz gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Glybera wird vermutlich durch endogene Protein- und DNA-katabole Wege abgebaut.

#### Nicht-klinische Pharmakokinetik

Nach der intramuskulären Anwendung von Glybera bei Mäusen wurde Vektor-DNA vorübergehend im Blutkreislauf nachgewiesen. Acht Tage nach der Anwendung wurden hohe Spiegel von Vektor-DNA-Sequenz im injizierten Muskel nachgewiesen sowie in den ableitenden Lymphknoten. Mit Ausnahme der Injektionsstelle wurde die höchste Vektor-DNA-Kopienzahl in der Leber und im Blut gefunden. Die niedrigste Zahl von Kopien fand sich im Gehirn, in der Lunge, im Herz und in den Muskelgruppen, in die keine Injektion erfolgt ist. In den Gonaden und Reproduktionsorganen wurden niedrige Spiegel von Vektor-DNA-Kopien gefunden. Im zeitlichen Verlauf blieben die residuellen Vektor-DNA-Spiegel im injizierten Muskel und in den inguinalen Lymphknoten hoch, während sie in den anderen Organen kontinuierlich zurückgingen. Die in den Gonaden gefundenen Spiegel von Glybera-Vektor-DNA waren messbar, aber niedriger als in anderen Nicht-Ziel-Organen.

Eine begleitende Behandlung mit Immunsuppressiva hatte bei Mäusen keinen Einfluss auf die Verteilung, weder in niedriger noch in hoher Dosierung. Die Pharmakokinetik war bei anderen getesteten Spezies (Katzen und Kaninchen) sehr ähnlich.

#### Klinische Pharmakokinetik und Shedding

Die Bewertung des Shedding in den klinischen Studien erfolgte anhand von Speichel-, Urin- und Spermaproben. In der klinischen Prüfung CT-AMT-011-02 wurden auch Stuhlproben genommen. Nach der Gabe von Glybera wurden die höchsten Vektor-DNA-Konzentrationen im Serum festgestellt, mit einer Clearance um ein bis zwei Logarithmen pro Woche.

Im Speichel war Vektor-DNA noch bis zu 12 Wochen nachweisbar, im Urin bis zu 10 Wochen und im Samen bis zu 26 Wochen. Alle bis auf 2 Patienten erhielten Im-

munsuppressiva über 12 Wochen. Es besteht das theoretische Risiko, dass die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva eine längere Persistenz von Virus-DNA im Serum zur Folge hat und auch ein längeres Shedding in Speichel, Urin und Samen erfolgt.

Hohe Spiegel von Vektor-DNA wurden noch bis zu 12 Monate nach Gabe in den Ziel-Geweben für Glybera festgestellt, d.h. in den Beinmuskeln, in die die Injektionen erfolgt sind, nicht jedoch in den Muskeln, die keine Injektionen erhalten haben.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen wie z.B. älteren Patienten/Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung etc.

Glybera wird direkt in das Zielorgan, die Skelettmuskulatur, injiziert. Ein Einfluss der Leber- und Nierenfunktion, der Cytochrom-P450-Polymorphismen und des Alterungsprozesses auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit von Glybera ist nicht zu erwarten.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In allen tierexperimentellen Studien wurde Glybera nach der Injektion ohne auffällige klinische Zeichen gut vertragen. Bei Mäusen wurden lokale zelluläre Infiltrate und Zeichen einer Degeneration und Regeneration ohne Nekrose in der histopathologischen Untersuchung des Muskels festgestellt, in den eine klinische Dosis injiziert worden war. Diese Wirkungen waren dosisabhängig, im zeitlichen Verlauf aber rückläufig. Wie erwartet entwickelten alle Tiere Antikörper gegen die AAV-Proteinhülle.

Nach der Behandlung vier Wochen vor der Paarung wurde bei Mäusen keine Toxizität beim Muttertier, keine fetale Toxizität und keine Entwicklungstoxizität festgestellt. Nach der Behandlung von entweder weiblichen oder männlichen Tieren vor der Paarung konnte keine Vektor-DNA in den Feten nachgewiesen werden.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt. In Studien zur Toxizität wurde jedoch kein vermehrtes Tumorwachstum festgestellt. Obwohl kein vollständig passendes Tiermodell vorliegt, um das tumorigene Potential zu untersuchen, geben die verfügbaren toxikologischen Daten keine Hinweise auf Tumorigenität.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreies Dinatriumphosphat, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate für eingefrorene Durchstechflaschen.

Einmal angetaut muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die Durch-

stechflaschen nach dem Auftauen nicht sofort verwendet werden, können diese im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C und vor Licht geschützt über maximal 8 Stunden aufbewahrt werden.

Nach dem Antauen darf das Arzneimittel nicht erneut eingefroren werden.

Wenn das Arzneimittel nicht im Kühlschrank zwischengelagert wird, ist eine lichtgeschützte Aufbewahrung in Spritzen bei einer Temperatur von maximal 25 °C über maximal 8 Stunden möglich.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Durchstechflasche tiefgekühlt bei –25 °C bis –15 °C lagern und transportieren. Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation**

1 ml Lösung in einer 2 ml-Durchstechflasche (aus Glas) mit einem silikonisierten Chlorobutylgummistopfen und Flip-off-Verschluss.

Jedes vorgeformte, transparente, versiegelte Gehäuse aus Plastik enthält entweder 2 oder 3 einzelne Durchstechflaschen mit einem Flüssigkeitsabsorber. Im Umkarton ist eine variable Anzahl von Gehäusen in Abhängigkeit von der Zahl der Dosen enthalten, die der jeweilige Patient benötigt.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Anweisungen für Zubereitung, Handhabung und Entsorgung

Im Hinblick auf die Handhabung und Entsorgung von Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten, sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu beachten.

Arbeitsoberflächen und -materialien, die möglicherweise mit Glybera in Kontakt gekommen sind, müssen mindestens 10 Minuten lang mit geeigneten viruziden Desinfektionsmitteln, die auch gegen Viren ohne Hüllen wirksam sind (wie Hypochlorit und chlorfreisetzende Verbindungen), dekontaminiert werden.

Vorbereitung von Glybera für die Anwendung  
Nach Berechnung der benötigten Menge Glybera (siehe Abschnitt 4.2) ist die korrekte Anzahl von Durchstechflaschen zur Einmalanwendung aus dem Tiefkühlgerät zu entnehmen. Diese müssen bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) über circa 30–45 Minuten auftauen, bevor der Inhalt in Spritzen aufgezogen werden kann.

Nach dem Auftauen sollte jede Durchstechflasche vorsichtig zweimal auf den Kopf und zurück gedreht werden, um eine gleichmäßige Durchmischung zu erreichen. Die Durchstechflaschen sollten optisch auf feste Bestandteile und Farbe kontrolliert werden. Die klare bis leicht opaleszente und farblose Lösung muss frei von sichtbaren Partikeln sein. Es dürfen nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare feste Bestandteile zur Anwendung kommen. Wenn eine Durchstechflasche Beschädigungen

aufweist, darf der Inhalt nicht mehr verwendet werden. Die Injektion muss dann verschoben und neu anberaumt werden. Der Inhaber der Zulassung ist davon unverzüglich in Kenntnis zu setzen.

Glybera wird in einer patientenspezifischen Packung angeboten und enthält daher die exakte Anzahl der vom jeweiligen Patienten benötigten Durchstechflaschen, die auf der Grundlage des Körpergewichts dieses Patienten berechnet wird.

Der aufgetaute Inhalt der Durchstechflaschen wird in die berechnete Menge Spritzen aufgezogen. Diese sollten etikettiert in einem lichtgeschützten Behältnis platziert werden, das für den Transport zu dem Raum, in dem der Patient die intramuskulären Injektionen erhalten soll, geeignet ist.

Um eine Injektion von Partikeln aus dem Stopfen bei zweimaliger Entnahme zu vermeiden, muss eine Nadel für das Aufziehen aus der Durchstechflasche (die im Stopfen zu belassen ist) und eine separate Nadel für jede Spritze verwendet werden.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

uniQure biopharma B.V.  
Meibergdreef 61  
1105 BA Amsterdam  
Niederlande

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/791/001

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25. Oktober 2012

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2016

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

#### **12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Chiesi GmbH  
Gasstraße 6  
22761 Hamburg  
Telefon: 040 89724-0  
Telefax: 040 89724-212  
E-Mail: info.de@chiesi.com

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt