

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Metreleptin**

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 10.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Metreleptin wie folgt ergänzt:**

## **Metreleptin**

Beschluss vom: 22. März 2019

In Kraft getreten am: 22. März 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30.07.2018):**

Myalepta ist eine Leptin-Ersatztherapie, die in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie (LD) eingesetzt wird:

- mit bestätigter angeborener generalisierter LD (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter LD (Lawrence-Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren
- mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller LD (Barraquer-Simons-Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Metreleptin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit bestätigter angeborener generalisierter Lipodystrophie (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter Lipodystrophie (Lawrence-Syndrom).

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

nicht quantifizierbar

- b) Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller Lipodystrophie (Barraquer-Simons-Syndrom), bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

nicht quantifizierbar

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

Dargestellt werden jeweils die Ergebnisse der nicht-kontrollierten, offenen Zulassungsstudie *NIH 991265 / 20010769* sowie die Ergebnisse der nicht-kontrollierten, offenen Studie *FAH101*.

- a) Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit bestätigter angeborener generalisierter Lipodystrophie (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter Lipodystrophie (Lawrence-Syndrom).

Endpunkt	Metreleptin	
	Studie <i>NIH 991265 / 20010769</i>	Studie <i>FAH101</i>
<b>Mortalität</b>		
	<b>GL gesamt N<sup>1</sup> = 66</b>	<b>GL gesamt N<sup>1</sup> = 9</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>
Todesfälle <sup>2</sup>	3 (4,5)	1 (11,1)
<b>Morbidität</b>		
	<b>GL gesamt N<sup>1</sup> = 62</b>	<b>GL gesamt N<sup>1</sup> = 9</b>
<b>HbA1c (%) (ergänzend dargestellt)</b>		
Baseline, n MW (SD)	62 8,6 (2,33)	9 7,7 (1,99)
Monat 12, n MW (SD)	59 6,4 (1,68)	5 6,2 (1,96)
Veränderung zu Baseline, n MW (SD) [95%-KI]; p-Wert <sup>3</sup>	59 -2,2 (2,15) [-2,7; -1,6]; <0,001	5 -1,2 (2,53) [-4,3; 2,0]; 0,360
<b>Triglyceride, nüchtern (mmol/l) (ergänzend dargestellt)</b>		
Baseline, n MW (SD)	61 14,7 (25,66)	8 19,9 (40,90)
Monat 12, n MW (SD)	58 4,5 (6,10)	6 7,6 (11,10)
% Veränderung zu Baseline, n MW (SD) [95%-KI]; p-Wert <sup>3</sup>	57 -32,1 (71,28) [-51,0; -13,2]; 0,001	5 -26,9 (78,32) [-124,1; 70,4]; 0,486
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Es wurden keine Daten erhoben.		

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2019).

Endpunkt	Metreleptin	
	Studie NIH 991265 / 20010769	Studie FAH101
<b>Nebenwirkungen</b>		
	<b>GL gesamt N<sup>4</sup> = 66</b>	<b>GL gesamt N<sup>4</sup> = 9</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>
UE <sup>5)</sup>	59 (89,4)	7 (77,8)
SUE	23 (34,8)	6 (66,7)
Therapieabbruch aufgrund von UE	5 (7,6)	1 (11,1)
<b>UE nach MedDRA<sup>6)</sup> SOC<sup>7)</sup> Preferred Term<sup>7)</sup></b>		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	25 (37,9)	4 (44,4)
Bauchschmerzen	11 (16,7)	2 (22,2)
Übelkeit	6 (9,1)	1 (11,1)
Erbrechen	-	1 (11,1)
Schmerzen Oberbauch	-	1 (11,1)
Anale Inkontinenz	-	1 (11,1)
Verstopfung	-	1 (11,1)
Diabetische Gastroparese	-	1 (11,1)
Dysphagie	-	1 (11,1)
Erosive Ösophagitis	-	1 (11,1)
Paralytischer Darmverschluss	-	1 (11,1)
Pankreatitis	-	1 (11,1)
Akute Pankreatitis	-	1 (11,1)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	24 (36,4)	4 (44,4)
Infektion obere Atemwege	-	2 (22,2)
Infektion der Harnwege	-	1 (11,1)
Ohreninfektion	-	2 (22,2)
Zahninfektion	-	1 (11,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	25 (37,9)	2 (22,2)
Hypoglykämie	10 (15,2)	2 (22,2)
Verminderter Appetit	8 (12,1)	-
Diabetische Ketoazidose	-	1 (11,1)
Hyperglykämie	-	1 (11,1)
Hypertriglyceridämie	-	1 (11,1)
<b>Untersuchungen</b>	25 (37,9)	3 (33,3)
Gewichtsabnahme	17 (25,8)	1 (11,1)
Leberfunktionstest erhöht	-	2 (22,2)

Endpunkt	Metreleptin	
	Studie <i>NIH 991265 / 20010769</i>	Studie <i>FAH101</i>
Creatinphosphokinase erhöht	-	1 (11,1)
Abnahme Neutrophil.zählung	-	1 (11,1)
Tuberkulintest positiv	-	1 (11,1)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	18 (27,3)	5 (55,6)
Hämatom der Injektion	-	1 (11,1)
Verhärtung der Injektion	-	1 (11,1)
Entzündung der Injektion	-	1 (11,1)
Zyste	-	1 (11,1)
Rötung der Injektion	-	1 (11,1)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	15 (22,7)	3 (33,3)
Arthralgie	-	1 (11,1)
Schmerzen in den Extremitäten	-	1 (11,1)
Tenosynovitis	-	1 (11,1)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	18 (27,3)	2 (22,2)
Kopfschmerz	8 (12,1)	1 (11,1)
Psychische Beeinträchtigung	-	1 (11,1)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	16 (24,2)	2 (22,2)
Hautausschlag	-	1 (11,1)
Angioödem	-	1 (11,1)
Hautrötung	-	1 (11,1)
Schwellung Gesicht	-	1 (11,1)
Nesselsucht	-	1 (11,1)
Xanthom	-	1 (11,1)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	13 (19,7)	1 (11,1)
Angst	-	1 (11,1)
Suizidgedanken	-	1 (11,1)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	10 (15,2)	1 (11,1)
Harninkontinenz	-	1 (11,1)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen</b>	10 (15,2)	1 (11,1)
Adenokarzinom	-	1 (11,1)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	11 (16,7)	1 (11,1)

Endpunkt	Metreleptin	
	Studie NIH 991265 / 20010769	Studie FAH101
Blutung vaginal	-	1 (11,1)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediasternums</b>	11 (16,7)	1 (11,1)
Dyspnoe	-	1 (11,1)
Oropharyngeale Schmerzen	-	1 (11,1)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	8 (12,1)	1 (11,1)
Lymphadenopathie	-	1 (11,1)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	8 (12,1)	-
<b>Gefäßerkrankungen</b>	9 (13,6)	-
<b>Augenerkrankungen</b>	2 (3,0)	1 (11,1)
Augenirritation	-	1 (11,1)
<b>Erkrankungen des Ohres und Gehörganges</b>	-	1 (11,1)
Schwerhörigkeit	-	1 (11,1)
<p>1) Anzahl Patienten in der Auswertung.</p> <p>2) Die Erhebung des Endpunktes erfolgte ab Verabreichung der ersten Dosis Metreleptin zu jeder Studienvisite, bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation.</p> <p>3) Berechnung der p-Werte mittels gepaarten t-Tests. Hinweis: Analyse des Endpunktes für das FAS unter Verwendung von LOCF-Imputation; LOCF-Imputation berücksichtigt nur Ergebnisse, die mindestens 6 Monate (180 Tage) nach Baseline liegen.</p> <p>4) Anzahl Patienten</p> <p>5) UE ist definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das während oder nach der ersten Injektion von Metreleptin bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Dosis Metreleptin auftrat oder sich verschlechterte.</p> <p>6) Verwendung von MedDRA Version 19.0.</p> <p>7) Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) mit einer Inzidenz von <math>\geq 10\%</math>.</p> <p>Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n/N: Anzahl; SOC: Systemorganklassen; SUE: Schwere unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.</p>		

- b) Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller Lipodystrophie (Barraquer-Simons-Syndrom), bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte.

Endpunkt	Metreleptin	
	Studie NIH 991265 / 20010769	Studie FAH101
<b>Mortalität</b>		
	<b>PL gesamt N<sup>1)</sup> = 41</b>	<b>PL gesamt N<sup>1)</sup> = 32</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>
Todesfälle <sup>2)</sup>	1 (2,4)	1 (3,1)
<b>Morbidität</b>		
	<b>PL gesamt N<sup>1)</sup> = 40</b>	<b>PL gesamt N<sup>1)</sup> = 29</b>
<b>HbA1c (%) (ergänzend dargestellt)</b>		
Baseline, n MW (SD)	40 7,9 (2,16)	29 8,1 (1,77)
Monat 12, n MW (SD)	37 7,4 (1,82)	26 7,8 (1,76)
Veränderung zu Baseline, n MW (SD) [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	37 -0,6 (1,21) [-1,0; -0,2]; 0,005	26 -0,4 (1,49) [-1,0; 0,2]; 0,210
<b>Triglyceride, nüchtern (mmol/l) (ergänzend dargestellt)</b>		
Baseline, n MW (SD)	40 12,2 (23,10)	29 8,5 (12,37)
Monat 12, n MW (SD)	37 6,3 (8,99)	26 6,4 (10,06)
% Veränderung zu Baseline, n MW (SD) [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	37 11,3 (201,21) [-55,8; 78,4]; 0,734	26 8,7 (93,39) [-29,1; 46,4]; 0,640
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Es wurden keine Daten erhoben.		

Endpunkt	Metreleptin	
	Studie <i>NIH 991265 / 20010769</i>	Studie <i>FAH101</i>
<b>Nebenwirkungen</b>		
	<b>PL gesamt N<sup>4)</sup> = 41</b>	<b>PL gesamt N<sup>4)</sup> = 32</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>
UE <sup>5)</sup>	35 (85,4)	27 (84,4)
SUE	10 (24,4)	10 (31,3)
Therapieabbruch aufgrund von UE	1 (2,4)	3 (9,4)
<b>UE nach MedDRA<sup>6)</sup> SOC<sup>7)</sup> Preferred Term<sup>7)</sup></b>		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	17 (41,5)	17 (53,1)
Bauchschmerzen	6 (14,6)	5 (15,6)
Übelkeit	6 (14,6)	12 (37,5)
Erbrechen	-	4 (12,5)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	13 (31,7)	14 (43,8)
Infektion obere Atemwege	-	6 (18,8)
Infektion der Harnwege	-	6 (18,8)
Sinusitis	-	5 (15,6)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	12 (29,3)	12 (37,5)
Hypoglykämie	7 (17,1)	11 (34,4)
<b>Untersuchungen</b>	6 (14,6)	7 (21,9)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	9 (22,0)	13 (40,6)
Hämatom der Injektion	-	4 (12,5)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	12 (29,3)	12 (37,5)
Muskelspasmen	-	6 (18,8)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	7 (17,1)	12 (37,5)
Kopfschmerz	-	4 (12,5)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	7 (17,1)	4 (12,5)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	5 (12,2)	2 (6,3)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	6 (14,6)	2 (6,3)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen</b>	5 (12,2)	1 (3,1)



Endpunkt	Metreleptin	
	Studie <i>NIH 991265 / 20010769</i>	Studie <i>FAH101</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediasternums	2 (4,9)	5 (15,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (9,8)	4 (12,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (17,1)	5 (15,6)
Gefäßerkrankungen	1 (2,4)	4 (12,5)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	5 (12,2)	-
Augenerkrankungen	4 (9,8)	4 (12,5)
Erkrankungen des Ohres und Gehörganges	-	5 (15,6)
Schwindel	-	4 (12,5)

1) Anzahl Patienten in der Auswertung.

2) Die Erhebung des Endpunktes erfolgte ab Verabreichung der ersten Dosis Metreleptin zu jeder Studienvsiste, bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation.

3) Berechnung der p-Werte mittels gepaarten t-Tests.  
Hinweis: Analyse des Endpunktes für das FAS unter Verwendung von LOCF-Imputation; LOCF-Imputation berücksichtigt nur Ergebnisse, die mindestens 6 Monate (180 Tage) nach Baseline liegen.

4) Anzahl Patienten.

5) UE ist definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das während oder nach der ersten Injektion von Metreleptin bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Dosis Metreleptin auftrat oder sich verschlechterte.

6) Verwendung von MedDRA Version 19.0.

7) Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) mit einer Inzidenz von  $\geq 10\%$ .

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SOC: Systemorganklassen; SUE: Schwere unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit bestätigter angeborener generalisierter Lipodystrophie (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter Lipodystrophie (Lawrence-Syndrom).

ca. 20 bis 70 Patienten

- b) Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller Lipodystrophie (Barraquer-Simons-Syndrom), bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte.

ca. 70 bis 110 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Myalepta® (Wirkstoff: Metreleptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/myalepta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/myalepta-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Metreleptin soll nur durch in der Diagnose und Behandlung von Stoffwechselstörungen erfahrene Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) muss der pharmazeutische Unternehmer Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal sowie für die Patienten und Pflegepersonen zur Verfügung stellen. Das Schulungsmaterial enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Metreleptin bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu allergischen Reaktionen, Hypoglykämien und schweren Infektionen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit bestätigter angeborener generalisierter Lipodystrophie (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter Lipodystrophie (Lawrence-Syndrom).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Metreleptin	949.794,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller Lipodystrophie (Barraquer-Simons-Syndrom), bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Metreleptin	949.794,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken