



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

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss	16
6. Anhang	27
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B. Bewertungsverfahren	34
1. Bewertungsgrundlagen	34
2. Bewertungsentscheidung	34
2.1 Nutzenbewertung	34
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	34
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	34
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
2.1.4 Therapiekosten	34
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	41
5.1 Stellungnahme: Aegerion Pharmaceuticals GmbH	41
5.2 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Martin Wabitsch	85
5.3 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	94

5.4	Stellungnahme: D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.	98
5.5	Stellungnahme Lipodystrophiezentrum des Universitätsklinikums Leipzig AöR (LCL).....	105
D.	Anlagen	108
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	108

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Metreleptin ist der 1. Oktober 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Metreleptin 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.

Metreleptin (Myalepta®) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-15) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Metreleptin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Metreleptin (Myalepta®) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Metreleptin wie folgt bewertet:

- a) Für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit bestätigter angeborener generalisierter Lipodystrophie (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter Lipodystrophie (Lawrence-Syndrom) liegt für Metreleptin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.
- b) Für 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, liegt für Metreleptin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der nicht-kontrollierten, offenen Zulassungsstudie *NIH 991265 / 20010769* sowie der nicht-kontrollierten, offenen Studie *FAH101*. Beide Studien beinhalten sowohl Patienten mit generalisierter Lipodystrophie als auch Patienten mit partieller Lipodystrophie. Daher erfolgt die Darstellung der Studien für beide Populationen.

Zulassungsstudie NIH 991265 / 20010769

Bei der Studie *NIH 991265* handelt es sich um eine Dosisescalationsstudie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit des kurzfristigen (bis zu 8 Monate) Leptinersatzes. In der Studie *NIH 2001076* wurde die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Metreleptin-Behandlung untersucht. Die Studie *NIH 20010769* ermöglichte ein Überschreiben (Rollover) von Patienten aus der Studie *NIH 991265* sowie die direkte Aufnahme neuer Patienten. Beide Studien sind im offenen, einarmigen Studiendesign durchgeführt. Bis auf einen Patienten sind alle Patienten der Studie *NIH 991265* in die Studie *NIH 2001076* übergegangen. Daher wurden die Studienergebnisse beider Studien als gepoolte Ergebnisse in einem gemeinsamen Studienreport veröffentlicht. Die Dauer der Studie *NIH 991265 / 20010769* betrug insgesamt 14 Jahre.

Durch anfängliche Unsicherheiten über die Wirksamkeit und mögliche Sicherheits- und Verträglichkeitsprobleme von Metreleptin bei Lipodystrophie-Patienten wurde zum Beginn die Studie *NIH 991265* ein konservatives Titrationsschema verwendet. Die Metreleptin-Dosis wurde mit 50 % der geplanten Tagesdosis, zweimal täglich eingeleitet. Nach einem Monat wurde die Dosis auf 100 %, nach einem weiteren Monat auf 200 % verdoppelt. Ab dem

dritten Monat erhielten die Frauen ≥ 18 Jahre eine Metreleptindosis von 0,08 mg/kg, die Frauen < 18 Jahre von 0,06 mg/kg und die Männer von 0,04 mg/kg.

In der Studie *NIH 2001076* erhielten die Probanden zunächst dieselbe Dosierung wie zum Ende der Studie *NIH 991265*. Diese wurde jedoch aufgrund der guten Verträglichkeit von Metreleptin auf eine einmal tägliche Dosierung modifiziert. Die erhebliche Variabilität der individuellen Stoffwechselprofile der Probanden zu Beginn der Studie sowie die unterschiedlichen Reaktionen auf Metreleptin, z.B. aufgrund des Lipodystrophie-Typen oder des Geschlechtes, führte dazu, dass die Dosierungen individuell und in Bezug auf die entsprechende Reaktion (z.B. UE, Gewichtsabnahme) in Schritten von 0,02 mg/kg für weibliche Probanden ≥ 10 Jahre und 0,01 mg/kg für alle anderen adaptiert wurden.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie *NIH 991265/20010769* wird in der Fachinformation für Metreleptin eine tägliche Ausgangsdosis von 5 mg für Frauen und 2,5 mg für Männer > 40 kg vorgeschlagen. Für weibliche und männliche Probanden mit einem Gewicht von < 40 kg wird eine gewichtsbezogene tägliche Ausgangsdosis von 0,06 mg/kg vorgeschlagen, die die Mehrheit der pädiatrischen Patienten erfassen soll. Dosisadjustierungen z.B. aufgrund von Verträglichkeitsproblemen oder klinischem Ansprechen sind jeweils möglich.

Die Studienpopulation besteht insgesamt aus 107 Studienteilnehmern und unterteilte sich in 66 Patienten mit generalisierter Lipodystrophie (GL) und 41 Patienten mit partieller Lipodystrophie (PL). 31 Patienten der PL-Population wiesen zu Studienbeginn signifikante Stoffwechselanomalien auf: Baseline HbA1c $\geq 6,5$ % und Triglyceride $\geq 5,65$ mmol/l. Das Durchschnittsalter lag bei Patienten mit einer generalisierten Lipodystrophie bei 15 Jahren und bei Patienten mit einer partiellen Lipodystrophie bei 34 Jahren. Insgesamt waren 53 Studienteilnehmer < 18 Jahre.

Fast alle Patienten erhielten im Rahmen der Studie ergänzend zu Metreleptin weitere Begleitmedikationen bestehend aus Antidiabetika und Lipidsenkern.

Als primäre Endpunkte wurden die tatsächliche Veränderung des HbA1c sowie die prozentuale Veränderung der Triglyceride jeweils von Studienbeginn bis Monat 12 erhoben.

Studie FHA101

Bei der Studie *FHA101* handelt es sich um eine offene, einarmige Metreleptin-Studie zur Behandlung von Patienten ≥ 5 Jahre mit bestätigter Lipodystrophie und Diabetes mellitus und/oder Hypertriglyceridämie (Triglyceridspiegel > 200 mg/dl). Bis zur Protokolländerung erhielten die Patienten eine geschlechtsunabhängige Ausgangsdosis von 0,02 mg/kg Metreleptin zweimal täglich für eine Woche und erhöhten die Dosis dann auf 0,04 mg/kg Metreleptin. Weitere Dosisanpassungen waren möglich. Nach der fünften Protokolländerung entsprach die Dosierung der finalen Dosis in der Studie *NIH 991265 / 20010769*.

Die Studienpopulation besteht insgesamt aus 41 Studienteilnehmern und unterteilte sich in 9 Patienten mit generalisierter Lipodystrophie (GL) und 32 Patienten mit partieller Lipodystrophie (PL). 7 Patienten der PL-Population wiesen zu Studienbeginn signifikante Stoffwechselanomalien auf: Baseline HbA1c $\geq 6,5$ % und Triglyceride $\geq 5,65$ mmol/l. Das Durchschnittsalter lag bei Patienten mit einer generalisierten Lipodystrophie bei 25 Jahren und bei Patienten mit einer partiellen Lipodystrophie bei 44,5 Jahren. Insgesamt waren 3 Studienteilnehmer < 18 Jahre.

Fast alle Patienten erhielten im Rahmen der Studien ergänzend zu Metreleptin weitere Begleitmedikationen bestehend aus Antidiabetika und Lipidsenkern.

Als primäre Endpunkte wurden die tatsächliche Veränderung des HbA1c sowie die prozentuale Veränderung der Triglyceride jeweils von Studienbeginn bis Monat 12 erhoben.

Unsicherheiten der Studien

Aufgrund der per se geringen Ergebnissicherheit von offenen, einarmigen Studien und der Tatsache, dass alle therapeutischen Effekte in Form von Vorher-Nachher-Vergleichen ohne Kontrollgruppe erhoben wurden, wird das Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Die Aussagekraft aller Ergebnisse ist daher stark eingeschränkt und mit großen Unsicherheiten behaftet. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der geringen Patientenzahl in beiden Studien (begründet in der Seltenheit der Erkrankung) sowie dem sehr variablen Krankheitsverlauf und der Heterogenität der Patientenpopulationen (z.B. Stoffwechselprofil, Begleiterkrankungen).

Mortalität

Patienten mit generalisierter Lipodystrophie

In der Studie *NIH 991265 / 20010769* verstarben drei Patienten mit generalisierter Lipodystrophie. In der Studie *FHA101* trat ein Todesfall bei einem Patienten mit generalisierter Lipodystrophie auf.

Patienten mit partieller Lipodystrophie

Sowohl in der Studie *NIH 991265 / 20010769* als auch in der Studie *FHA101* verstarb jeweils ein Patient mit partieller Lipodystrophie.

Morbidität

In den Studien wurden als primäre Endpunkte HbA1c und Triglyceride untersucht. Folgeerkrankungen und langfristige Komplikationen von metabolischen Veränderungen (z.B. kardiovaskuläre Ereignisse, assoziierte neurologische Komplikationen oder entzündliche Veränderungen wie Pankreatitiden) wurden im Rahmen der Studien als Morbiditätsendpunkte hingegen nicht untersucht.

Tatsächliche Veränderung des HbA1c

In beiden Studien wurde die Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis Monat 12 als primärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben.

Der HbA1c-Wert im Blut zur Verlaufskontrolle des Blutzuckerspiegels ist in der klinischen Praxis ein etablierter klinischer Laborparameter. Die Vermeidung möglicher Folgeerkrankungen langfristig erhöhter Blutzuckerwerte steht im Vordergrund. Insulinresistenz und Diabetes mellitus stellen typische Begleiterkrankungen der Lipodystrophie dar und prägen somit auch das hier zu bewertende Krankheitsbild. Die Senkung des HbA1c-Wertes stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet unter anderem ein klinisches Ziel bei der Behandlung von Lipodystrophie-Patienten dar.

Patienten mit generalisierter Lipodystrophie

In der Studie *NIH 991265 / 20010769* zeigt sich für die GL-Population in der Veränderung des HbA1c ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 (Mittelwertdifferenz -2,2; 95 %-KI [-2,7; -1,6]; $p < 0,001$). In der Studie *FHA101* zeigt sich hingegen keine statistisch signifikante Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Monat 12.

Patienten mit partieller Lipodystrophie

In der Studie *NIH 991265 / 20010769* zeigt sich für die PL-Population in der Veränderung des HbA1c ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 (Mittelwertdifferenz -0,6; 95 %-KI [-1,0; -0,2]; $p = 0,005$). In der Studie *FHA101* zeigt sich hingegen keine statistisch signifikante Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Monat 12.

Prozentuale Veränderung der Triglyceride

In beiden Studien wurde die prozentuale Veränderung der Triglyceride von Studienbeginn (nüchtern) bis Monat 12 als primärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben.

Die Triglyceridkonzentration im Blut wird zur Erfassung von Veränderungen des Fettstoffwechsels herangezogen. Zum Teil werden bei Lipodystrophie-Patienten stark erhöhte Triglyceridkonzentrationen im Blut beobachtet. Die Senkung des Triglyceridspiegels im Blut stellt ein klinisches Ziel im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Patienten mit generalisierter Lipodystrophie

Bei der prozentualen Veränderung der Triglyceride zeigt sich für die GL-Population in der Studie *NIH 991265 / 20010769* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 (Mittelwertdifferenz -32,1; 95 %-KI [-51,0; -13,2]; $p = 0,001$). In der Studie *FHA101* traten hingegen keine statistisch signifikanten Veränderungen der Triglyceride zwischen Studienbeginn und Monat 12 auf.

Patienten mit partieller Lipodystrophie

In der PL-Population traten sowohl in der Studie *NIH 991265 / 20010769* als auch in der Studie *FHA101* keine statistisch signifikanten Veränderungen der Triglyceride zwischen Studienbeginn und Monat 12 auf.

Lebensqualität

In beiden Studien wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Die Beurteilung der sicherheitsrelevanten Endpunkte erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, d.h. der Patienten, die mindestens eine Dosis Metreleptin erhalten haben (107 Patienten in der Studie *NIH 991265 / 20010769*; 41 Patienten in der Studie *FHA101*). Patienten mit generalisierter Lipodystrophie wurden im Mittel 62,5 Monate (*NIH 991265 / 20010769*) bzw. 25,9 Monate (*FHA101*) behandelt. Für Patienten mit partieller Lipodystrophie betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 48,1 Monate (*NIH 991265 / 20010769*) bzw. 27,8 Monate (*FHA101*).

Patienten mit generalisierter Lipodystrophie

In der Studie *NIH 991265 / 20010769* erlitten 89,4 % Patienten der GL-Population mindestens ein unerwünschtes Ereignis, 34,8 % der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und 7,6 % der Patienten brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. In der Studie *FHA101* brach lediglich ein Patient der GL-Population aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studienbehandlung ab. 66,7 % der Patienten erlitten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und 77,8 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

Patienten mit partieller Lipodystrophie

In der PL-Population bekamen 85,4 % der Patienten (*NIH 991265 / 20010769*) bzw. 84,4 % der Patienten (*FHA101*) mindestens ein unerwünschtes Ereignis. 24,4 % und 31,3 % der PL-Patienten erlitten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und ein (*NIH 991265 / 20010769*) bis drei (*FHA101*) Studienteilnehmer brachen die Therapie mit Metreleptin aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Somit erlitten ein Großteil der Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis. Während schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei ein bis zwei Drittel der Patienten mit generalisierter Lipodystrophie auftraten, traten diese bei Patienten mit partieller Lipodystrophie seltener in Erscheinung. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war insgesamt sehr gering.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung wurden die Zulassungsstudie *NIH 991265 / 20010769* mit insgesamt 107 Patienten und die supportive Studie *FHA101* mit insgesamt 41 Patienten zugrunde gelegt. Bei beiden Studien handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit deskriptiven Vorher-Nachher-Vergleichen zur Untersuchung der Leptinersatztherapie bei Patienten mit Lipodystrophie. Daten aus Vergleichen mit einer validen Kontrollgruppe lagen nicht vor. Aufgrund des Studiendesigns beider Studien wird auf Studien- und Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen, weshalb die Aussagekraft aller Ergebnisse stark eingeschränkt ist.

Aufgrund der genannten Unsicherheiten ist eine sachgerechte Bewertung und damit insbesondere eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Im Rahmen der Studien wurden Daten zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben. Daten zur Lebensqualität liegen hingegen nicht vor.

Patienten mit generalisierter Lipodystrophie

Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen keine Daten vor, die die Ableitung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Veränderung des HbA1c und der Triglyceride in einem Zeitraum von 12 Monaten vor. Für Patienten mit generalisierter Lipodystrophie zeigt sich in der Studie *NIH 991265 / 20010769* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 in der Veränderung des HbA1c. In der Studie *FHA101* konnte hingegen keine statistisch signifikante Veränderung des HbA1c beobachtet werden. Bei der Senkung der Triglyceride im Blut zeigt sich ebenso nur in der Studie *NIH 991265 / 20010769* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12, während in der Studie *FHA101* kein statistisch signifikanter Unterschied auftrat. Daten zu den Auswirkungen von Metreleptin auf mögliche Folgeerkrankungen und langfristige Komplikationen der Lipodystrophie liegen nicht vor. HbA1c-Wert und Triglyceride sind Laborparameter, die zwar eine klinische Relevanz bei der Diagnose und der Verlaufskontrolle der Erkrankung haben, Auswirkungen auf Folgekomplikationen können jedoch nicht beurteilt werden.

Für die Endpunktkategorie Morbidität lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten für Patienten mit generalisierter Lipodystrophie keine Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine Daten vor, die die Ableitung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Patienten mit partieller Lipodystrophie

Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen keine Daten vor, die die Ableitung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Veränderung des HbA1c und der Triglyceride in einem Zeitraum von 12 Monaten vor. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Studienbeginn und Monat 12 zeigen sich für Patienten mit partieller Lipodystrophie nur in der Studie *NIH 991265/20010769* in der Veränderung des HbA1c. In der Studie *FHA101* konnte hingegen keine statistisch signifikante Veränderung des HbA1c beobachtet werden. Bei der Senkung der Triglyceride traten in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Studienbeginn und Monat 12 auf. Daten zu den Auswirkungen von Metreleptin auf mögliche Folgeerkrankungen und langfristige Komplikationen der Lipodystrophie liegen nicht vor. HbA1c-Wert und Triglyceride sind Laborparameter, die zwar eine klinische Relevanz bei der Diagnose und der Verlaufskontrolle der Erkrankung haben, Auswirkungen auf Folgekomplikationen können jedoch nicht beurteilt werden.

Für die Endpunktkategorie Morbidität lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten für Patienten mit partieller Lipodystrophie keine Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine Daten vor, die die Ableitung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Auf Basis dieser Datengrundlage ist sowohl für Patienten mit generalisierter Lipodystrophie als auch für Patienten mit partieller Lipodystrophie keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin möglich, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit bestätigter angeborener generalisierter Lipodystrophie oder erworbener generalisierter Lipodystrophie sowie für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller Lipodystrophie, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Metreleptin fest.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Myalepta® mit dem Wirkstoff Metreleptin. Myalepta® wurde als Orphan Drug unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Metreleptin ist in Kombination mit einer Diät zugelassen bei Patienten mit Lipodystrophie. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet werden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

und

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.

Für die Nutzenbewertung beider Patientengruppen werden die offenen und einarmigen Studien *NIH 991265/20010769* und *FHA101* herangezogen. Im Rahmen der Studien wurden Daten zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben. Daten zur Lebensqualität fehlen hingegen.

Zu Patientengruppe a)

Die vorgelegten Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen können zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie *NIH 991265/20010769* für Patienten mit generalisierter Lipodystrophie jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 in der Veränderung des HbA1c und der Triglyceride. Aufgrund großer Unsicherheiten bezüglich der Bedeutung von klinischen Laborparametern auf patientenrelevante Endpunkte, einer limitierten Datenlage und des sehr heterogenen Krankheitsbildes lassen die Ergebnisse der genannten Morbiditätsendpunkte keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin zu.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Metreleptin festgestellt.

Zu Patientengruppe b)

Die vorgelegten Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen können zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie *NIH 991265/20010769* für Patienten mit partieller Lipodystrophie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 in der Veränderung des HbA1c. Bei der Veränderung der Triglyceride im Blut traten hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Aufgrund großer Unsicherheiten bezüglich der Bedeutung von klinischen Laborparametern auf patientenrelevante Endpunkte, einer limitierten Datenlage und des sehr heterogenen Krankheitsbildes lassen die Ergebnisse der genannten Morbiditätsendpunkte keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin zu.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Metreleptin festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde, welche den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier folgen. Des Weiteren werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben zur Anzahl der Patienten mit partieller Lipodystrophie berücksichtigt.

Die Daten zur Prävalenz der generalisierten (angeboren bzw. erworben) und partiellen (familiär bzw. erworben) Lipodystrophie basieren auf einer systematischen Literaturrecherche einer Untersuchung von Chiquette et al.² aus dem Jahr 2017.

Aufgrund unsicherer Literaturangaben, der nicht extern validierten Annahme, dass nur 25 % der Fälle tatsächlich in der Literatur berichtet werden sowie der generellen Übertragbarkeit von epidemiologischen Daten aus den Vereinigten Staaten von Amerika und Großbritannien bzw. aus europäischen Ländern auf Deutschland, sind die Patientenzahlen insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

Für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit partieller Lipodystrophie, bei denen durch Standardbehandlung keine angemessene Stoffwechseleinstellung erreicht werden konnte, greift der pharmazeutische Unternehmer auf die Zulassungsstudie zurück. Dabei ist unklar, ob die Patientengruppe innerhalb der Zulassungsstudie korrekt gemäß Fachinformation operationalisiert wurde. Zum anderen sind klinische Studien grundsätzlich nur eingeschränkt zur Ermittlung epidemiologischer Werte geeignet, weshalb die Angaben zur Ermittlung der Patientenzahlen nur eingeschränkt repräsentativ sind.

² Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araujo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 375-383.

2.3 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

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Metreleptin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“³ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 2-jährigen Kindern beträgt 14,1 kg und von 12-Jährigen 47,1 kg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Metreleptin	Männer und Frauen ≤ 40 kg: 0,06 mg/kg - 0,13 mg/kg Männer > 40 kg: 2,5 mg – 10 mg Frauen > 40 kg: 5 mg - 10 mg	Kinder ab 2 Jahren und ≤ 40 kg: 0,85 mg – 5,19 mg Kinder ab 12 Jahren und ≤ 40 kg: 2,83 mg – 5,19 mg Männer > 40 kg: 2,5 mg – 10 mg Frauen > 40 kg: 5 mg - 10 mg	1 x 11,3 mg	365	365 x 11,3 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Es fallen für Patienten mit generalisierter und partieller Lipodystrophie die gleichen Arzneimittelkosten an.

³ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 09.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Metreleptin 11,3 mg	30 PIJ	82.792,07 €	1,77 €	4.725,00 €	78.065,30 €
Abkürzungen: PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 27. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Metreleptin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Februar 2019 statt.

Am 19. Februar 2019 wurde eine neue Version der Dossierbewertung des G-BA erstellt. Diese Version 1.1 vom 19. Februar 2019 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 2. Januar 2019 und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 26. Februar 2019 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Februar 2019 6. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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 24.04.2019 B1

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:⁴

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 NIH 991265 / 20010769	Studie FAH101
Mortalität		
	GL gesamt N¹ = 66	GL gesamt N¹ = 9
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle ²⁾	3 (4,5)	1 (11,1)
Morbidität		
	GL gesamt N¹ = 62	GL gesamt N¹ = 9
HbA1c (%) (ergänzend dargestellt)		
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 ³⁾	59 -2,2 (2,15) [-2,7; -1,6]; <0,001	5 -1,2 (2,53) [-4,3; 2,0]; 0,360
Triglyceride, nüchtern (mmol/l) (ergänzend dargestellt)		
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 ³⁾	57 -32,1 (71,28) [-51,0; -13,2]; 0,001	5 -26,9 (78,32) [-124,1; 70,4]; 0,486
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Es wurden keine Daten erhoben.		

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2019).

Endpunkt	Metreleptin	
	Studie NIH 991265 / 20010769	Studie FAH101
Nebenwirkungen		
	GL gesamt N⁴ = 66	GL gesamt N⁴ = 9
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
UE ⁵⁾	59 (89,4)	7 (77,8)
SUE	23 (34,8)	6 (66,7)
Therapieabbruch aufgrund von UE	5 (7,6)	1 (11,1)
UE nach MedDRA⁶⁾ SOC⁷⁾ Preferred Term⁷⁾		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	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)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	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)
Untersuchungen	25 (37,9)	3 (33,3)
Gewichtsabnahme	17 (25,8)	1 (11,1)
Leberfunktionstest erhöht	-	2 (22,2)

Endpunkt	Metreleptin	
	Studie NIH 991265 / 20010769	Studie FAH101
Creatinphosphokinase erhöht	-	1 (11,1)
Abnahme Neutrophil.zählung	-	1 (11,1)
Tuberkulintest positiv	-	1 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	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)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	15 (22,7)	3 (33,3)
Arthralgie	-	1 (11,1)
Schmerzen in den Extremitäten	-	1 (11,1)
Tenosynovitis	-	1 (11,1)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (27,3)	2 (22,2)
Kopfschmerz	8 (12,1)	1 (11,1)
Psychische Beeinträchtigung	-	1 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	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)
Psychiatrische Erkrankungen	13 (19,7)	1 (11,1)
Angst	-	1 (11,1)
Suizidgedanken	-	1 (11,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (15,2)	1 (11,1)
Harninkontinenz	-	1 (11,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	10 (15,2)	1 (11,1)
Adenokarzinom	-	1 (11,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (16,7)	1 (11,1)

Endpunkt	Metreleptin	
	Studie NIH 991265 / 20010769	Studie FAH101
Blutung vaginal	-	1 (11,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediasternums	11 (16,7)	1 (11,1)
Dyspnoe	-	1 (11,1)
Oropharyngeale Schmerzen	-	1 (11,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (12,1)	1 (11,1)
Lymphadenopathie	-	1 (11,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (12,1)	-
Gefäßerkrankungen	9 (13,6)	-
Augenerkrankungen	2 (3,0)	1 (11,1)
Augenirritation	-	1 (11,1)
Erkrankungen des Ohres und Gehörganges	-	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 $\geq 10\%$.</p> <p>Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n/N: Anzahl; SOC: Systemorganklassen; SUE: Schwerwiegende 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
Mortalität		
	PL gesamt N¹⁾ = 41	PL gesamt N¹⁾ = 32
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle ²⁾	1 (2,4)	1 (3,1)
Morbidität		
	PL gesamt N¹⁾ = 40	PL gesamt N¹⁾ = 29
HbA1c (%) (ergänzend dargestellt)		
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 ³⁾	37 -0,6 (1,21) [-1,0; -0,2]; 0,005	26 -0,4 (1,49) [-1,0; 0,2]; 0,210
Triglyceride, nüchtern (mmol/l) (ergänzend dargestellt)		
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 ³⁾	37 11,3 (201,21) [-55,8; 78,4]; 0,734	26 8,7 (93,39) [-29,1; 46,4]; 0,640
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Es wurden keine Daten erhoben.		

Endpunkt	Metreleptin	
	Studie NIH 991265 / 20010769	Studie FAH101
Nebenwirkungen		
	PL gesamt N⁴ = 41	PL gesamt N⁴ = 32
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
UE ⁵	35 (85,4)	27 (84,4)
SUE	10 (24,4)	10 (31,3)
Therapieabbruch aufgrund von UE	1 (2,4)	3 (9,4)
UE nach MedDRA⁶ SOC⁷ Preferred Term⁷		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	17 (41,5)	17 (53,1)
Bauchschmerzen	6 (14,6)	5 (15,6)
Übelkeit	6 (14,6)	12 (37,5)
Erbrechen	-	4 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (31,7)	14 (43,8)
Infektion obere Atemwege	-	6 (18,8)
Infektion der Harnwege	-	6 (18,8)
Sinusitis	-	5 (15,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (29,3)	12 (37,5)
Hypoglykämie	7 (17,1)	11 (34,4)
Untersuchungen	6 (14,6)	7 (21,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (22,0)	13 (40,6)
Hämatom der Injektion	-	4 (12,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (29,3)	12 (37,5)
Muskelspasmen	-	6 (18,8)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (17,1)	12 (37,5)
Kopfschmerz	-	4 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (17,1)	4 (12,5)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (12,2)	2 (6,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (14,6)	2 (6,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	5 (12,2)	1 (3,1)

Endpunkt	Metreleptin	
	Studie NIH 991265 / 20010769	Studie FAH101
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: Schwerwiegende 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

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 veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 24. April 2019
BANz AT 24.04.2019 B1
Seite 1 von 7

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Juli 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutender 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:¹

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>
Mortalität		
	GL gesamt N ¹ = 66	GL gesamt N ¹ = 9
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle ²	3 (4,5)	1 (11,1)
Morbidität		
	GL gesamt N ¹ = 62	GL gesamt N ¹ = 9
HbA1c (%) (ergänzend dargestellt)		
Baseline, n	62	9
MW (SD)	8,6 (2,33)	7,7 (1,99)
Monat 12, n	59	5
MW (SD)	6,4 (1,68)	6,2 (1,96)
Veränderung zu Baseline, n	59	5
MW (SD)	-2,2 (2,15)	-1,2 (2,53)
[95 %-KI]; p-Wert ³	[-2,7; -1,6]; < 0,001	[-4,3; 2,0]; 0,360
Triglyceride, nüchtern (mmol/l) (ergänzend dargestellt)		
Baseline, n	61	8
MW (SD)	14,7 (25,66)	19,9 (40,90)
Monat 12, n	58	6
MW (SD)	4,5 (6,10)	7,6 (11,10)
% Veränderung zu Baseline, n	57	5
MW (SD)	-32,1 (71,28)	-26,9 (78,32)
[95 %-KI]; p-Wert ³	[-51,0; -13,2]; 0,001	[-124,1; 70,4]; 0,486
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Es wurden keine Daten erhoben.		
Nebenwirkungen		
	GL gesamt N ⁴ = 66	GL gesamt N ⁴ = 9
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
UE ⁵	59 (89,4)	7 (77,8)
SUE	23 (34,8)	6 (66,7)
Therapieabbruch aufgrund von UE	5 (7,6)	1 (11,1)
UE nach MedDRA ⁶ SOC ⁷ Preferred Term ⁷		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	25 (37,9)	4 (44,4)
Bauchschmerzen	11 (16,7)	2 (22,2)
Übelkeit	6 (9,1)	1 (11,1)
Erbrechen	-	1 (11,1)

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



Endpoint	Metreleptin	
	Studie NIH 991265/20010769	Studie FAH101
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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (36,4)	4 (44,4)
Infektion obere Atemwege	–	2 (22,2)
Infektion der Hamwege	–	1 (11,1)
Ohreninfektion	–	2 (22,2)
Zahninfektion	–	1 (11,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	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)
Untersuchungen	25 (37,9)	3 (33,3)
Gewichtsabnahme	17 (25,8)	1 (11,1)
Leberfunktionstest erhöht	–	2 (22,2)
Creatinphosphokinase erhöht	–	1 (11,1)
Abnahme Neutrophil.zählung	–	1 (11,1)
Tuberkulintest positiv	–	1 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	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)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (22,7)	3 (33,3)
Arthralgie	–	1 (11,1)
Schmerzen in den Extremitäten	–	1 (11,1)
Tenosynovitis	–	1 (11,1)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (27,3)	2 (22,2)
Kopfschmerz	8 (12,1)	1 (11,1)



Endpunkt	Metreleptin	
	Studie NIH 991265/20010769	Studie FAH101
Psychische Beeinträchtigung	–	1 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	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)
Psychiatrische Erkrankungen	13 (19,7)	1 (11,1)
Angst	–	1 (11,1)
Suizidgedanken	–	1 (11,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (15,2)	1 (11,1)
Harninkontinenz	–	1 (11,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	10 (15,2)	1 (11,1)
Adenokarzinom	–	1 (11,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (16,7)	1 (11,1)
Blutung vaginal	–	1 (11,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediasternums	11 (16,7)	1 (11,1)
Dyspnoe	–	1 (11,1)
Oropharyngeale Schmerzen	–	1 (11,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (12,1)	1 (11,1)
Lymphadenopathie	–	1 (11,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (12,1)	–
Gefäßerkrankungen	9 (13,6)	–
Augenerkrankungen	2 (3,0)	1 (11,1)
Augenirritation	–	1 (11,1)
Erkrankungen des Ohres und Gehörganges	–	1 (11,1)
Schwerhörigkeit	–	1 (11,1)

- 1 Anzahl Patienten in der Auswertung.
- 2 Die Erhebung des Endpunkts 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 Endpunkts für das FAS unter Verwendung von LOCF-Imputation; LOCF-Imputation berücksichtigt nur Ergebnisse, die mindestens sechs 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: GL: Generalisierte Lipodystrophie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n/N: Anzahl; SOC: Systemorganklassen; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.



- 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
Mortalität		
	PL gesamt N ¹ = 41	PL gesamt N ¹ = 32
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle ²	1 (2,4)	1 (3,1)
Morbidität		
	PL gesamt N ¹ = 40	PL gesamt N ¹ = 29
HbA1c (%) (ergänzend dargestellt)		
Baseline, n	40	29
MW (SD)	7,9 (2,16)	8,1 (1,77)
Monat 12, n	37	26
MW (SD)	7,4 (1,82)	7,8 (1,76)
Veränderung zu Baseline, n	37	26
MW (SD)	-0,6 (1,21)	-0,4 (1,49)
[95 %-KI]; p-Wert ³	[-1,0; -0,2]; 0,005	[-1,0; 0,2]; 0,210
Triglyceride, nüchtern (mmol/l) (ergänzend dargestellt)		
Baseline, n	40	29
MW (SD)	12,2 (23,10)	8,5 (12,37)
Monat 12, n	37	26
MW (SD)	6,3 (8,99)	6,4 (10,06)
% Veränderung zu Baseline, n	37	26
MW (SD)	11,3 (201,21)	8,7 (93,39)
[95 %-KI]; p-Wert ³	[-55,8; 78,4]; 0,734	[-29,1; 46,4]; 0,640
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Es wurden keine Daten erhoben.		
Nebenwirkungen		
	PL gesamt N ⁴ = 41	PL gesamt N ⁴ = 32
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
UE ⁵	35 (85,4)	27 (84,4)
SUE	10 (24,4)	10 (31,3)
Therapieabbruch aufgrund von UE	1 (2,4)	3 (9,4)
UE nach MedDRA⁶ SOC⁷ Preferred Term⁷		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	17 (41,5)	17 (53,1)
Bauchschmerzen	6 (14,6)	5 (15,6)
Übelkeit	6 (14,6)	12 (37,5)
Erbrechen	-	4 (12,5)



Endpunkt	Metreleptin	
	Studie NIH 991265/20010769	Studie FAH101
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (31,7)	14 (43,8)
Infektion obere Atemwege	–	6 (18,8)
Infektion der Hamwege	–	6 (18,8)
Sinusitis	–	5 (15,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (29,3)	12 (37,5)
Hypoglykämie	7 (17,1)	11 (34,4)
Untersuchungen	6 (14,6)	7 (21,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (22,0)	13 (40,6)
Hämatom der Injektion	–	4 (12,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	12 (29,3)	12 (37,5)
Muskelspasmen	–	6 (18,8)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (17,1)	12 (37,5)
Kopfschmerz	–	4 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	7 (17,1)	4 (12,5)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (12,2)	2 (6,3)
Erkrankungen der Nieren und Hamwege	6 (14,6)	2 (6,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	5 (12,2)	1 (3,1)
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 Endpunkts 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 Endpunkts für das FAS unter Verwendung von LOCF-Imputation; LOCF-Imputation berücksichtigt nur Ergebnisse, die mindestens sechs 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: Schwerwiegende 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

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 veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Metreleptin zur Leptin-Ersatztherapie, in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie (LD) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. September 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Metreleptin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Metreleptin



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Metreleptin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Metreleptin
- **Handelsname:** Myalepta®
- **Therapeutisches Gebiet:** Lipodystrophie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Aegerion Pharmaceuticals GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2019
- **Beschlussfassung:** Ende März 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-385)

- [Modul 1 \(172,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2583/2018-09-27_Modul1_Metreleptin.pdf)
- [Modul 2 \(189,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2584/2018-09-27_Modul2_Metreleptin.pdf)
- [Modul 3 \(707,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2585/2018-09-27_Modul3A_Metreleptin.pdf)
- [Modul 4 \(1,9 MB, PDF\)](#)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1,7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2587/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Metreleptin_D-385.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen \(146,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2588/2018-10-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Metreleptin-D-385.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2019
- Mündliche Anhörung: 12.02.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 04.02.2019 [per E-Mail](#)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Metreleptin%20-%202018-10-01-D-385>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Metreleptin - 2018-10-01-D-385). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.02.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.02.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende März 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.02.2019 um 16:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Metreleptin

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Aegerion Pharmaceuticals GmbH	23.01.2019
Prof. Dr. med. Martin Wabitsch	23.01.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2019
Univ.-Prof. Dr. med Winfried März; D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.	23.01.2019
Lipodystrophiezentrums des Universitätsklinikums Leipzig AöR (LCL), Michael Stumvoll	23.01.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Aegerion Pharmaceuticals GmbH						
Peper, Fr.	ja	Nein	Nein	nein	nein	ja
Kalden, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Volmer, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Loske, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. med. Martin Wabitsch						
Wabitsch, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch , Hr. Dr.	ja	Nein	Nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	Nein	Nein	nein	nein	nein
Univ.-Prof. Dr. med Winfried März; D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.						
März, Hr. Prof.	ja	ja	ja	Ja	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Metreleptin/Myalepta®
Stellungnahme von	Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 02.01.2019 die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für den Wirkstoff Metreleptin (Myalepta®) veröffentlicht.</p> <p>Metreleptin ist ein sogenanntes Orphan Drug (Arzneimittel gegen seltene Leiden) und somit erfolgt die Dossierbewertung durch den G-BA. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde durch den G-BA nur für die Bewertung der Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt (IQWiG Bericht Nr. 692, Dossierbewertung G18-15).</p> <p>Myalepta® (Metreleptin) verfügt über eine Zulassung für die folgende Indikation:</p> <p><i>„Myalepta ist eine Leptin-Ersatztherapie, die in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie (LD) eingesetzt wird:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>• mit bestätigter angeborener generalisierter LD (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter LD (Lawrence-Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren</i><i>• 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</i>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>konnte.</i>“ [1]</p> <p>Bei Metreleptin handelt es sich um ein rekombinantes humanes Leptin-Analogon zur Leptinsubstitution bei angeborener oder erworbener generalisierter sowie bei familiärer oder erworbener partieller Lipodystrophie (LD). Damit gehört der Leptinersatz durch Metreleptin zum Bereich der Hormonersatztherapien. Es ist nicht zugelassen zur Leptinsubstitution bei mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) assoziierter LD.</p> <p>Die LD ist gekennzeichnet durch einen Mangel oder Verlust an subkutanem Fettgewebe [2-4]. Da das Hormon Leptin, welches eine Rolle für die Regulation von Energiehaushalt, Appetitregulation und neuro-endokrine Funktionen spielt, von den Fettzellen (Adipozyten) exprimiert und produziert wird, liegt bei der LD ein entsprechender Mangel vor [5]. Der Leptinmangel führt somit zu metabolischen Entgleisungen im Glucose-, Fett- und Hormonstoffwechsel, wodurch schwerwiegende Komplikationen wie z. B. Hypertriglyceridämie, Insulinresistenz, Diabetes mellitus und ovariale Dysfunktion entstehen, die zu lebensgefährlichen Folgeschäden führen können [2; 3].</p> <p>Da vor der Zulassung von Metreleptin keine kausale Therapie für LD zur Verfügung stand, die den Leptinmangel ausgleichen konnte, beschränkten sich die bisherigen medikamentösen Behandlungsoptionen auf eine rein symptomatische Therapie der metabolischen und hormonellen Komplikationen gemeinsam mit der Einhaltung einer Diät. So werden z. B. zur Behandlung der Insulinresistenz und/oder des Diabetes mellitus Metformin, Insulin oder Thiazolidindione eingesetzt. Mit Metreleptin steht aber nun die erste kausale Therapie für LD zur Verfügung, für Patienten mit partieller LD unter Beachtung der Anforderung der zugelassenen Indikation hinsichtlich bei durch Standardbehandlungen nicht erreichter</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angemessene Einstellung des Stoffwechsels.</p> <p>Im Folgenden bezieht Aegerion Pharmaceuticals zu den nachfolgenden Punkten Stellung im Hinblick auf die Nutzenbewertung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Positiver patientenrelevanter Einfluss von Metreleptin auf die mit der LD assoziierte Pankreatitis2. Verbesserung der Fertilität durch Metreleptin3. Positiver patientenrelevanter Einfluss von Metreleptin auf die Hyperphagie4. Langzeitdaten zur Wirksamkeit über einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten für die Morbiditätsendpunkte5. Informationen zur Anwendung des gepaarten t-Tests und Vorlage der Ergebnisse eines nicht-parametrischen Tests6. Neuberechnung der Anzahl der Patienten mit partieller LD und entsprechende Aktualisierung der GKV-Zielpopulation7. Aktualisierung der Jahrestherapiekosten8. Allgemeine Anmerkungen zu notwendigen Korrekturen in der Nutzenbewertung	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Dossier- bewertung S. 9	<p>1. Positiver patientenrelevanter Einfluss von Metreleptin auf die mit der LD assoziierte Pankreatitis</p> <p><i>„Allen Lipodystrophie-Formen ist gemein, dass Patienten durch Störungen des Stoffwechsels unter anderem schwere Hypertriglyceridämien, bis hin zur Pankreatitis entwickeln.“</i></p> <p>Aegerion Pharmaceuticals ergänzt nachfolgend Daten zum positiven patientenrelevanten Einfluss von Metreleptin auf die mit der LD assoziierte Pankreatitis.</p> <p>Wie bereits vom G-BA in der Nutzenbewertung dargestellt, gehört die Pankreatitis unabhängig von der LD-Form zu einer gravierenden lebensbedrohlichen Folgekomplikation der LD. Im Folgenden möchte Aegerion Pharmaceuticals basierend auf zusätzlichen Auswertungen der zur Verfügung stehenden klinischen Daten den positiven Einfluss von Metreleptin auf die Pankreatitis darlegen, um den patientenrelevanten Mehrwert der Therapie zu belegen.</p> <p>In der NIH-Follow-Up-Studie wurden die Patienten, bei denen zu Baseline eine Pankreatitis vorlag, hinsichtlich des Auftretens einer</p>	<p>Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der nicht-kontrollierten, offenen Zulassungsstudie <i>NIH 991265 / 20010769</i> sowie der nicht-kontrollierten, offenen Studie <i>FAH101</i>.</p> <p>Folgeerkrankungen und langfristige Komplikationen von metabolischen Veränderungen (z.B. kardiovaskuläre Ereignisse, assoziierte neurologische Komplikationen oder entzündliche Veränderungen wie Pankreatitiden) wurden im Rahmen der Studien als Morbiditätsendpunkte hingegen nicht untersucht.</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>Pankreatitis nach der Behandlung mit Metreleptin beurteilt. Patienten wurden als positiv hinsichtlich einer Pankreatitis zu Baseline in diese Analyse eingeschlossen, wenn sie in dem Jahr vor Beginn der Metreleptin-Behandlung mindestens eine Pankreatitis aufwiesen. Dies war bei insgesamt 44 von 112 Patienten der NIH-Follow-Up-Studie der Fall. Für die Beurteilung nach der Behandlung mit Metreleptin war ausschlaggebend, ob die Patienten während der Behandlung eine Episode von Pankreatitis aufwiesen oder nicht. Nur Patienten, welche in diesem Zeitraum keine Pankreatitis entwickelten, wurden als Responder eingestuft.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse NIH-Follow-Up-Studie Pankreatitis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Alle Patienten N = 112</th> <th>GL gesamt N = 68</th> <th>PL gesamt N = 44</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vor der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)</td> <td>44 (39,3)</td> <td>21 (30,9)</td> <td>23 (52,3)</td> </tr> <tr> <td>Nach der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)</td> <td>1 (0,9)</td> <td>1 (1,5)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Verbesserung nach der Metreleptin-Behandlung (Responder), n (%) [SE]</td> <td>43 (38,4) [2,2]</td> <td>20 (29,4) [4,6]</td> <td>23 (52,3) [0]</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Alle Patienten N = 112	GL gesamt N = 68	PL gesamt N = 44	Vor der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)	44 (39,3)	21 (30,9)	23 (52,3)	Nach der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)	1 (0,9)	1 (1,5)	0 (0)	Verbesserung nach der Metreleptin-Behandlung (Responder), n (%) [SE]	43 (38,4) [2,2]	20 (29,4) [4,6]	23 (52,3) [0]	
Parameter	Alle Patienten N = 112	GL gesamt N = 68	PL gesamt N = 44															
Vor der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)	44 (39,3)	21 (30,9)	23 (52,3)															
Nach der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)	1 (0,9)	1 (1,5)	0 (0)															
Verbesserung nach der Metreleptin-Behandlung (Responder), n (%) [SE]	43 (38,4) [2,2]	20 (29,4) [4,6]	23 (52,3) [0]															

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="277 528 1155 584" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie; SE = Standard Error (Standardfehler)</p> </div> <p>Diese Daten zeigen eindeutig, dass es bei den LD-Patienten mit Pankreatitis zu Studienbeginn zu einer signifikanten Verbesserung kommt. Nur noch einer von ursprünglich 44 Patienten (0,9 %) wies nach der Behandlung mit Metreleptin eine Pankreatitis auf. Dies bedeutet, dass bei 38,4 % der Patienten eine Verbesserung eintritt, die auf den kausalen positiven Effekt von Metreleptin zurückzuführen ist.</p> <p>Von den 112 Patienten der NIH-Follow-Up-Studie lag vor der Behandlung mit Metreleptin bei 68 Patienten (60,7 %) keine Pankreatitis vor. Lediglich ein Patient entwickelte während der Metreleptin-Behandlung eine Pankreatitis. Dabei wurde das Auftreten einer Pankreatitis gewertet, wenn diese nicht durch mangelnde Compliance mit der Behandlung begründet war.</p> <p>Somit wiesen aus der gesamten Population der NIH-Follow-Up-Studie nach der Behandlung mit Metreleptin 110 von 112 Patienten keine Pankreatitis (mehr) auf. Im Vergleich dazu zeigten in Summe dementsprechend 2 Patienten eine Pankreatitis. Um die positive und patientenrelevante Verbesserung durch Metreleptin bei LD-Patienten auf die Entstehung einer Pankreatitis zu zeigen, wurde ein Test auf Veränderung (McNemar) durchgeführt und anschließend das relative Risiko für den Vorher-Nachher-Vergleich</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>berechnet. Durch Metreleptin wird das Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis zu 95,5 % reduziert (relatives Risiko = 0,045; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,01; 0,18]; $p < 0,001$) [6]. Dies stellt einen dramatischen Effekt dar.</p> <p>Tabelle 2: Vorher-Nachher-Vergleich Pankreatitis NIH-Follow-Up-Studie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Keine Pankreatitis N (%)</th> <th>Pankreatitis N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vor Metreleptin-Behandlung</td> <td>68 (60,7)</td> <td>44 (39,3)</td> </tr> <tr> <td>Nach Metreleptin-Behandlung</td> <td>110 (98,2)</td> <td>2 (1,8)</td> </tr> <tr> <td>Relatives Risiko^{1,2}</td> <td colspan="2">0,045</td> </tr> <tr> <td>95 %-KI</td> <td colspan="2">[0,01; 0,18]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert³</td> <td colspan="2">< 0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Es wurde zuerst ein McNemar-Test auf Veränderung in einer verbundenen Stichprobe durchgeführt (McNemar $\chi^2 = 38,205$, $df = 1$, $p < 0,001$) ² Maximum-Likelihood-Estimate (MLE) korrigiert für kleine Stichproben ³ Exakter Test nach Fisher KI = Konfidenzintervall</p>	Parameter	Keine Pankreatitis N (%)	Pankreatitis N (%)	Vor Metreleptin-Behandlung	68 (60,7)	44 (39,3)	Nach Metreleptin-Behandlung	110 (98,2)	2 (1,8)	Relatives Risiko ^{1,2}	0,045		95 %-KI	[0,01; 0,18]		p-Wert ³	< 0,001		
Parameter	Keine Pankreatitis N (%)	Pankreatitis N (%)																		
Vor Metreleptin-Behandlung	68 (60,7)	44 (39,3)																		
Nach Metreleptin-Behandlung	110 (98,2)	2 (1,8)																		
Relatives Risiko ^{1,2}	0,045																			
95 %-KI	[0,01; 0,18]																			
p-Wert ³	< 0,001																			

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p>Vergleicht man die Ergebnisse der NIH-Follow-Up-Studie mit denjenigen aus den klinischen Studien NIH 991265/20010769 und FHA101, so findet man die Pankreatitis gelistet als unerwünschtes Ereignis (UE), die unter dem Preferred Term „Pankreatitis“ einschließlich „akuter Pankreatitis“ erfasst wurde, spiegeln diese die Beobachtungen der NIH-Follow-Up-Studie wider:</p> <p>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse zu „Pankreatitis“</p> <table border="1" data-bbox="277 794 1155 1241"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>GL gesamt</th> <th>PL gesamt</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">NIH 991265/20010769</td> </tr> <tr> <td>Preferred Term, n (%)</td> <td>N = 66</td> <td>N = 41</td> <td>N = 107</td> </tr> <tr> <td>Pankreatitis</td> <td>3 (4,5)</td> <td>2 (4,9)</td> <td>5 (4,7)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">FHA101</td> </tr> <tr> <td>Preferred Term, n (%)</td> <td>N = 9</td> <td>N = 32</td> <td>N = 41</td> </tr> <tr> <td>Pankreatitis</td> <td>2 (22,2)</td> <td>0 (0)</td> <td>2 (4,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die geringe Zahl von beobachteten UEs hinsichtlich Pankreatitis – insgesamt 5 UEs in der Studie NIH 991265/20010769 und 2 UEs in der Studie FHA101 – unterstreichen die Beobachtungen der NIH-Follow-Up-Studie.</p>	Parameter	GL gesamt	PL gesamt	Gesamt	NIH 991265/20010769				Preferred Term, n (%)	N = 66	N = 41	N = 107	Pankreatitis	3 (4,5)	2 (4,9)	5 (4,7)	FHA101				Preferred Term, n (%)	N = 9	N = 32	N = 41	Pankreatitis	2 (22,2)	0 (0)	2 (4,9)	GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie				
Parameter	GL gesamt	PL gesamt	Gesamt																															
NIH 991265/20010769																																		
Preferred Term, n (%)	N = 66	N = 41	N = 107																															
Pankreatitis	3 (4,5)	2 (4,9)	5 (4,7)																															
FHA101																																		
Preferred Term, n (%)	N = 9	N = 32	N = 41																															
Pankreatitis	2 (22,2)	0 (0)	2 (4,9)																															
GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie																																		

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit kann in der Gesamtschau der verfügbaren Daten gezeigt werden, dass die kausale Therapie mit Metreleptin eine patientenrelevante Verbesserung der Pankreatitis zu Folge hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der verfügbaren Daten zum positiven Einfluss von Metreleptin auf die mit der LD assoziierte Pankreatitis.</p>	
G-BA Dossierbewertung S. 9	<p>2. Verbesserung der Fertilität durch Metreleptin</p> <p><i>„Es kommt zu Einlagerung von Fett in verschiedene Organe, welche in Insulinresistenz, Diabetes mellitus, polyzystisches Ovarsyndrom und nicht alkoholische Fettlebererkrankung resultieren.“</i></p> <p>Aegerion Pharmaceuticals legt nachfolgend ergänzende Daten zur Verbesserung der Fertilität durch Metreleptin bei LD-Patientinnen vor.</p> <p>Ein wichtiger Symptomkomplex, welcher mit einer LD assoziiert ist, ist die Verminderung der Reproduktionsfähigkeit bei Frauen. Infolge des Leptinmangels kommt es zu hormonellen Dysfunktionen, von welchen Patientinnen mit generalisierter LD (GL) und partieller LD (PL) gleichermaßen betroffen sind.</p>	Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der nicht-kontrollierten, offenen Zulassungsstudie NIH 991265 / 20010769 sowie der nicht-kontrollierten, offenen Studie FAH101.

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der positive Effekt von Metreleptin auf den Menstruationszyklus bei LD-Patientinnen aus der NIH 991265/20010769 Studie wurde anhand eines Patientenkollektiv gesondert untersucht und von Musso et al. [7] veröffentlicht. Bei 80 % (8 von 10 Patientinnen), die vor der Therapie unter einer Amenorrhoe litten, konnte durch die kausale Therapie mit Metreleptin ein normaler Menstruationszyklus erreicht werden.</p> <p>Außerdem wurde die Reproduktionsfähigkeit in der NIH-Follow-Up-Studie näher betrachtet. Hierbei wurden Patientinnen mit einer Störung ihrer Reproduktionsfähigkeit – definiert als unregelmäßige Menstruation oder polyzystisches Ovarsyndrom (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) – zu Baseline erfasst. Insgesamt traf diese Definition bei 45 von 80 Patientinnen zu. Nachfolgend wurde das Vorliegen einer entsprechenden Störung der Reproduktionsfähigkeit nach der Behandlung mit Metreleptin bewertet. Hierbei galt eine Patientin als Responder, wenn sich eine regelmäßige Menstruation einstellte oder verminderte Anzeichen/Symptome des PCOS zu sehen waren.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>Tabelle 4: Ergebnisse NIH-Follow-Up-Studie Störung der Reproduktionsfähigkeit</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Alle Patientinnen N = 56</th> <th>GL-Patientinnen gesamt N = 27</th> <th>PL-Patientinnen gesamt N = 29</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vor der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)</td> <td>45 (80,4)</td> <td>21 (77,8)</td> <td>24 (82,8)</td> </tr> <tr> <td>Nach der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)</td> <td>25 (44,6)</td> <td>9 (33,3)</td> <td>5 (17,2)</td> </tr> <tr> <td>Verbesserung nach der Metreleptin-Behandlung (Responder), n (%) [SE]</td> <td>20 (35,7) [7,4]</td> <td>12 (44,4) [10,8]</td> <td>8 (27,6) [9,6]</td> </tr> </tbody> </table> <p>GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie; SE = Standard Error (Standardfehler)</p> <p>Von den 56 Patientinnen der NIH-Follow-Up-Studie lag vor der Behandlung mit Metreleptin bei 11 Patientinnen keine Störung der Reproduktionsfähigkeit vor. Von diesen zeigten 7 Patientinnen</p>	Parameter	Alle Patientinnen N = 56	GL-Patientinnen gesamt N = 27	PL-Patientinnen gesamt N = 29	Vor der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)	45 (80,4)	21 (77,8)	24 (82,8)	Nach der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)	25 (44,6)	9 (33,3)	5 (17,2)	Verbesserung nach der Metreleptin-Behandlung (Responder), n (%) [SE]	20 (35,7) [7,4]	12 (44,4) [10,8]	8 (27,6) [9,6]	
Parameter	Alle Patientinnen N = 56	GL-Patientinnen gesamt N = 27	PL-Patientinnen gesamt N = 29															
Vor der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)	45 (80,4)	21 (77,8)	24 (82,8)															
Nach der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)	25 (44,6)	9 (33,3)	5 (17,2)															
Verbesserung nach der Metreleptin-Behandlung (Responder), n (%) [SE]	20 (35,7) [7,4]	12 (44,4) [10,8]	8 (27,6) [9,6]															

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>während der Metreleptin-Behandlung eine entsprechende Störung. Dabei wurden neu auftretende unregelmäßige Regelblutungen oder PCOS als Ereignis gewertet.</p> <p>Somit wiesen von allen Patientinnen der NIH-Follow-Up-Studie nach der Behandlung mit Metreleptin 24 Patientinnen keine Einschränkung der Reproduktionsfähigkeit (mehr) auf. Im Vergleich dazu zeigten in Summe 32 Patientinnen eine Störung der Reproduktionsfähigkeit. Um die positive und patientenrelevante Verbesserung durch Metreleptin bei LD-Patienten auf die Verbesserung der Reproduktionsfähigkeit zu zeigen, wurde ein Test auf Veränderung (McNemar) durchgeführt und anschließend das relative Risiko für den Vorher-Nachher-Vergleich berechnet. Durch Metreleptin wird das Risiko für eine Störung der Reproduktionsfähigkeit um 29 % reduziert (relatives Risiko = 0,71; 95 %-KI [0,55; 0,92]; p = 0,014) [6].</p> <p>Tabelle 5: Vorher-Nachher-Vergleich Störung der Reproduktionsfähigkeit NIH-Follow-Up-Studie</p> <table border="1" data-bbox="277 1134 1158 1386"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1134 669 1318">Parameter</th> <th data-bbox="669 1134 913 1318">Keine Störung Reproduktionsfähigkeit N (%)</th> <th data-bbox="913 1134 1158 1318">Störung Reproduktionsfähigkeit N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 1318 669 1386">Vor Metreleptin-Behandlung</td> <td data-bbox="669 1318 913 1386">11 (19,6)</td> <td data-bbox="913 1318 1158 1386">45 (80,4)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Keine Störung Reproduktionsfähigkeit N (%)	Störung Reproduktionsfähigkeit N (%)	Vor Metreleptin-Behandlung	11 (19,6)	45 (80,4)	
Parameter	Keine Störung Reproduktionsfähigkeit N (%)	Störung Reproduktionsfähigkeit N (%)						
Vor Metreleptin-Behandlung	11 (19,6)	45 (80,4)						

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1" data-bbox="277 528 1155 938"> <tr> <td data-bbox="277 528 672 600">Nach Metreleptin-Behandlung</td> <td data-bbox="672 528 913 600">24 (42,9)</td> <td data-bbox="913 528 1155 600">32 (57,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 600 672 651">Relatives Risiko^{1,2}</td> <td colspan="2" data-bbox="672 600 1155 651">0,71</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 651 672 700">95 %-KI</td> <td colspan="2" data-bbox="672 651 1155 700">[0,55; 0,92]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 700 672 748">p-Wert³</td> <td colspan="2" data-bbox="672 700 1155 748">0,014</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="277 748 1155 938"> <p>¹ Es wurde zuerst ein McNemar-Test auf Veränderung in einer verbundenen Stichprobe durchgeführt (McNemar $\chi^2 = 5,33$, $df = 1$, $p = 0,021$)</p> <p>² Maximum-Likelihood-Estimate (MLE) korrigiert für kleine Stichproben</p> <p>³ Exakter Test nach Fisher</p> <p>KI = Konfidenzintervall</p> </td> </tr> </table> <p data-bbox="277 954 1155 1225">Diese Daten stehen im Einklang mit den publizierten Beobachtungen in der Studie NIH 991265/20010769. Die Fertilität kann aufgrund der Wirkung von Metreleptin auf das luteinisierende Hormon erhöht werden, sodass durch die Therapie eine Schwangerschaft für Frauen im gebärfähigen Alter ermöglicht wird. In der Fachinformation wird dementsprechend auch darauf hingewiesen, dass es zu ungeplanten Schwangerschaften kommen kann [1].</p> <p data-bbox="277 1241 1155 1342">Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der verfügbaren Daten zum positiven Einfluss von Metreleptin auf die mit der LD assoziierte verminderte Reproduktionsfähigkeit.</p>	Nach Metreleptin-Behandlung	24 (42,9)	32 (57,1)	Relatives Risiko ^{1,2}	0,71		95 %-KI	[0,55; 0,92]		p-Wert ³	0,014		<p>¹ Es wurde zuerst ein McNemar-Test auf Veränderung in einer verbundenen Stichprobe durchgeführt (McNemar $\chi^2 = 5,33$, $df = 1$, $p = 0,021$)</p> <p>² Maximum-Likelihood-Estimate (MLE) korrigiert für kleine Stichproben</p> <p>³ Exakter Test nach Fisher</p> <p>KI = Konfidenzintervall</p>			
Nach Metreleptin-Behandlung	24 (42,9)	32 (57,1)															
Relatives Risiko ^{1,2}	0,71																
95 %-KI	[0,55; 0,92]																
p-Wert ³	0,014																
<p>¹ Es wurde zuerst ein McNemar-Test auf Veränderung in einer verbundenen Stichprobe durchgeführt (McNemar $\chi^2 = 5,33$, $df = 1$, $p = 0,021$)</p> <p>² Maximum-Likelihood-Estimate (MLE) korrigiert für kleine Stichproben</p> <p>³ Exakter Test nach Fisher</p> <p>KI = Konfidenzintervall</p>																	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Dossierbewertung S. 28	<p>3. Positiver patientenrelevanter Einfluss von Metreleptin auf die Hyperphagie</p> <p><i>„Der Leptinmangel führt in Folge zu einem Verlust der Fähigkeit das Hunger- und Sättigungsgefühl sowie den Glukose- und Fettstoffwechsel zu regulieren.“</i></p> <p>Aegerion Pharmaceuticals legt nachfolgend ergänzende Daten zum positiven Einfluss von Metreleptin auf die mit der LD verbundene Hyperphagie vor.</p> <p>Ein weiteres patientenrelevantes Symptom der LD ist ein übersteigertes Hunger- bzw. vermindertes Sättigungsgefühl mit daraus resultierender Hyperphagie. Der Leptinmangel verursacht hierbei eine Fehlregulation des Sättigungsgefühls. Hinsichtlich der Hyperphagie konnte in einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass Metreleptin auch langfristig über einen Zeitraum von > 150 Wochen nachhaltige positive Auswirkungen auf das Essverhalten hat [8]. Dies spiegelt sich auch in den Daten der NIH-Follow-Up-Studie wider.</p> <p>In der NIH-Follow-Up-Studie lagen für 94 Patienten (62 GL-Patienten, 32 PL-Patienten) Daten zur Hyperphagie vor. Die Einstufung, ob ein Patient vor der Behandlung mit Metreleptin eine Hyperphagie aufwies, wurde basierend auf der Einschätzung des Arztes oder des Patienten selbst vorgenommen. Insgesamt wiesen</p>	<p>Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der nicht-kontrollierten, offenen Zulassungsstudie <i>NIH 991265 / 20010769</i> sowie der nicht-kontrollierten, offenen Studie <i>FAH101</i>.</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>basierend auf dieser Definition 74 von 94 Patienten eine Hyperphagie auf. Dieselbe Beurteilung erfolgte nach Ende der Behandlung mit Metreleptin; als Responder wurden diejenigen Patienten eingestuft, die keine Hyperphagie mehr aufwiesen.</p> <p>Tabelle 6: Ergebnisse NIH-Follow-Up-Studie Hyperphagie</p> <table border="1" data-bbox="277 711 1155 1222"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Alle Patienten N = 112</th> <th>GL gesamt N = 68</th> <th>PL gesamt N = 44</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vor der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)</td> <td>74 (66,1)</td> <td>51 (75,0)</td> <td>23 (52,3)</td> </tr> <tr> <td>Nach der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)</td> <td>1 (0,9)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2,3)</td> </tr> <tr> <td>Verbesserung nach der Metreleptin-Behandlung (Responder), n (%) [SE]</td> <td>73 (65,2) [1,3]</td> <td>51 (75,0) [0]</td> <td>22 (50,0) [4,3]</td> </tr> </tbody> </table> <p>GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie; SE = Standard Error (Standardfehler)</p> <p>Lediglich 1 Patient (0,9 %) mit einer Hyperphagie zu Baseline wies diese auch nach der Behandlung mit Metreleptin auf. Bei keinem</p>	Parameter	Alle Patienten N = 112	GL gesamt N = 68	PL gesamt N = 44	Vor der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)	74 (66,1)	51 (75,0)	23 (52,3)	Nach der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)	1 (0,9)	0 (0)	1 (2,3)	Verbesserung nach der Metreleptin-Behandlung (Responder), n (%) [SE]	73 (65,2) [1,3]	51 (75,0) [0]	22 (50,0) [4,3]	
Parameter	Alle Patienten N = 112	GL gesamt N = 68	PL gesamt N = 44															
Vor der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)	74 (66,1)	51 (75,0)	23 (52,3)															
Nach der Metreleptin-Behandlung präsent, n (%)	1 (0,9)	0 (0)	1 (2,3)															
Verbesserung nach der Metreleptin-Behandlung (Responder), n (%) [SE]	73 (65,2) [1,3]	51 (75,0) [0]	22 (50,0) [4,3]															

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>der 94 Patienten trat eine Hyperphagie nach der Behandlung mit Metreleptin neu auf. Um die positive und patientenrelevante Verbesserung durch Metreleptin bei LD-Patienten auf die Verbesserung der Hyperphagie zu zeigen, wurde ein Test auf Veränderung (McNemar) durchgeführt und anschließend das relative Risiko für den Vorher-Nachher-Vergleich berechnet. Durch Metreleptin wird das Risiko für eine Hyperphagie um 98,7 % reduziert (relatives Risiko = 0,013; 95 %-KI [0,002; 0,095]; $p < 0,001$) [6]. Hierbei handelt es sich um einen dramatischen Effekt.</p> <p>Tabelle 7: Vorher-Nachher-Vergleich Hyperphagie NIH-Follow-Up-Studie</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Keine Hyperphagie N (%)</th> <th style="text-align: center;">Hyperphagie N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vor Metreleptin-Behandlung</td> <td style="text-align: center;">20 (21,3)</td> <td style="text-align: center;">74 (78,7)</td> </tr> <tr> <td>Nach Metreleptin-Behandlung</td> <td style="text-align: center;">93 (98,9)</td> <td style="text-align: center;">1 (1,1)</td> </tr> <tr> <td>Relatives Risiko^{1,2}</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">0,013</td> </tr> <tr> <td>95 %-KI</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">[0,002; 0,095]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert³</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">< 0,001</td> </tr> </tbody> </table>		Keine Hyperphagie N (%)	Hyperphagie N (%)	Vor Metreleptin-Behandlung	20 (21,3)	74 (78,7)	Nach Metreleptin-Behandlung	93 (98,9)	1 (1,1)	Relatives Risiko ^{1,2}	0,013		95 %-KI	[0,002; 0,095]		p-Wert ³	< 0,001		
	Keine Hyperphagie N (%)	Hyperphagie N (%)																		
Vor Metreleptin-Behandlung	20 (21,3)	74 (78,7)																		
Nach Metreleptin-Behandlung	93 (98,9)	1 (1,1)																		
Relatives Risiko ^{1,2}	0,013																			
95 %-KI	[0,002; 0,095]																			
p-Wert ³	< 0,001																			

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>¹ Es wurde zuerst ein McNemar-Test auf Veränderung in einer verbundenen Stichprobe durchgeführt (McNemar $\chi^2 = 5,33$, $df = 1$, $p = 0,021$)</p> <p>² Maximum-Likelihood-Estimate (MLE) korrigiert für kleine Stichproben</p> <p>³ Exakter Test nach Fisher</p> <p>KI = Konfidenzintervall</p> <p>Diese Daten werden auch von den Ergebnissen der Studie NIH 991265/20010769 widerspiegelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der verfügbaren Daten zum positiven Einfluss von Metreleptin auf die mit der LD im Zusammenhang stehende Hyperphagie.</p>	
G-BA Dossierbewertung S. 60	<p>4. Langzeitdaten zur Wirksamkeit über einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten für die Morbiditätsendpunkte</p> <p><i>„Unklar bleibt auch, warum Ergebnisse nur für den Behandlungszeitraum 12 Monate dargestellt wurden, da beide Studien über mehrere Jahre liefen.“</i></p> <p>Aegerion Pharmaceuticals präsentiert im Folgenden Langzeitdaten zur Wirksamkeit über einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten für die Morbiditätsendpunkte der pivotalen Studie NIH 991265/20010769 und der supportiven Studie FHA101.</p>	<p>In beiden Studien wurde die Veränderung des HbA1c sowie die prozentuale Veränderung der Triglyceride von Studienbeginn bis Monat 12 als primärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben.</p>

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das primäre Studienziel der pivotalen Studie NIH 991265/20010769 sowie der supportiven Studie FHA101 war eine Auswertung der Morbiditätsendpunkte nach 12 Monaten. Die lange Studiendauer (NIH 991265/20010769: 14 Jahre; FHA101: 5 Jahre) und die im Vergleich dazu verhältnismäßig geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten bedingt sich durch die Seltenheit der Erkrankung. So wurde beispielsweise der erste Patient in die Studie NIH 991265/20010769 im Jahr 2000 eingeschlossen und der letzte Patient im Jahr 2014. Basierend auf der medianen Behandlungsdauer der jeweiligen GL- und PL-Population der beiden Studien (NIH 991265/20010769: GL-Population 49,9 Monate, PL-Population 29,5 Monate; FHA101: GL-Population 21,3 Monate, PL-Population 23,1 Monate) konnte eine Auswertung der tatsächlichen Veränderung des HbA1c (glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion), der prozentualen Veränderung der Triglyceride sowie der tatsächlichen Veränderung des Blutzuckerspiegels zu Monat 12, 24 und 36 basierend auf einer Mixed-Model-Repeated-Measures-Analyse (MMRM) durchgeführt werden. Die dazugehörigen Daten befinden sich im Addendum zu dieser Stellungnahme und auszugsweise wird nachfolgend die Auswertung nach 36 Monaten dargestellt [6].</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>													
	<p>Die Langzeitdaten der MMRM-Analyse für die Studie NIH 991265/20010769 zeigen, dass Metreleptin nach 36 Monaten zu einer klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Langzeitreduktion des HbA1c, des Blutzuckerspiegels und der Triglyceride in der GL-Population führt. In der PL-Population wird eine statistische signifikante Langzeitreduktion des Blutzuckerspiegels gesehen [6].</p> <p>Tabelle 8: Absolute Veränderung in % über die Zeit (36 Monate) im Vergleich zu Baseline (MMRM) – HbA1c (FAS-Population)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">MMRM-Analyse</th> <th style="text-align: center;">GL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 17</th> <th style="text-align: center;">PL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LSMean (SEM)</td> <td style="text-align: center;">-1,5 (0,30)</td> <td style="text-align: center;">-0,6 (0,47)</td> </tr> <tr> <td>95 %-KI</td> <td style="text-align: center;">[-2,1; -0,9]</td> <td style="text-align: center;">[-1,5; 0,3]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td style="text-align: center;">< 0,001</td> <td style="text-align: center;">0,200</td> </tr> </tbody> </table> <p>MMRM = Mixed Model Repeated Measures; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; FAS = Full Analysis Set; LSMean = Least Square Mean; SEM = Standard Error of the Mean; GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie; KI = Konfidenzintervall</p>	MMRM-Analyse	GL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 17	PL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 7	LSMean (SEM)	-1,5 (0,30)	-0,6 (0,47)	95 %-KI	[-2,1; -0,9]	[-1,5; 0,3]	p-Wert	< 0,001	0,200	
MMRM-Analyse	GL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 17	PL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 7												
LSMean (SEM)	-1,5 (0,30)	-0,6 (0,47)												
95 %-KI	[-2,1; -0,9]	[-1,5; 0,3]												
p-Wert	< 0,001	0,200												

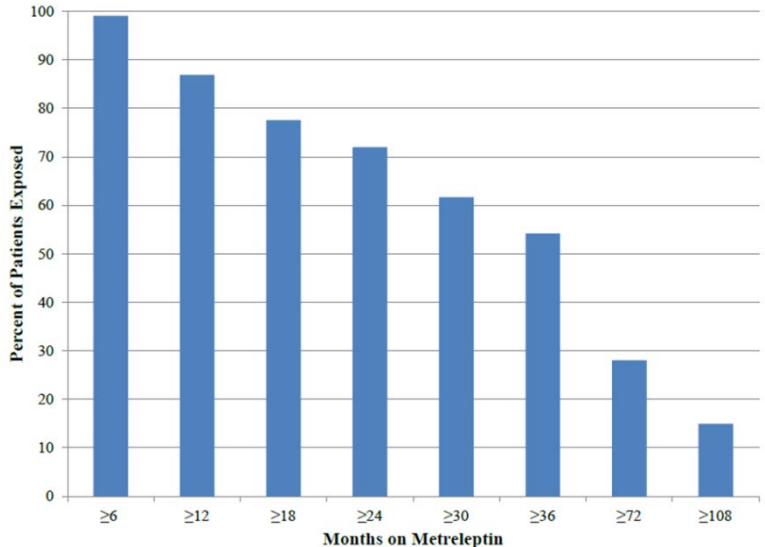
Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Tabelle 9: Absolute Veränderung in mmol/l über die Zeit (36 Monate) im Vergleich zu Baseline (MMRM) – Blutzuckerspiegel, nüchtern (FAS-Population)</p> <table border="1" data-bbox="282 647 1160 906"> <thead> <tr> <th data-bbox="282 647 568 762">MMRM-Analyse</th> <th data-bbox="577 647 864 762">GL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 17</th> <th data-bbox="873 647 1160 762">PL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="282 769 568 810">LSMean (SEM)</td> <td data-bbox="577 769 864 810">-3,1 (0,64)</td> <td data-bbox="873 769 1160 810">-2,0 (1,00)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 817 568 858">95 %-KI</td> <td data-bbox="577 817 864 858">[-4,3; -1,8]</td> <td data-bbox="873 817 1160 858">[-4,0; -0,0]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="282 865 568 906">p-Wert</td> <td data-bbox="577 865 864 906">< 0,001</td> <td data-bbox="873 865 1160 906">0,049</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="282 912 1160 1034">MMRM = Mixed Model Repeated Measures; FAS = Full Analysis Set; LSMean = Least Square Mean; SEM = Standard Error of the Mean; GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie; KI = Konfidenzintervall</p>	MMRM-Analyse	GL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 17	PL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 7	LSMean (SEM)	-3,1 (0,64)	-2,0 (1,00)	95 %-KI	[-4,3; -1,8]	[-4,0; -0,0]	p-Wert	< 0,001	0,049	
MMRM-Analyse	GL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 17	PL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 7												
LSMean (SEM)	-3,1 (0,64)	-2,0 (1,00)												
95 %-KI	[-4,3; -1,8]	[-4,0; -0,0]												
p-Wert	< 0,001	0,049												

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Tabelle 10: Absolute Veränderung in mmol/l über die Zeit (36 Monate) im Vergleich zu Baseline (MMRM) – Triglyceride (FAS-Population, Ausschluss von einem Patienten, der als Ausreißer betrachtet wurde)</p> <table border="1" data-bbox="277 679 1155 943"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 679 568 794">MMRM-Analyse</th> <th data-bbox="568 679 862 794">GL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 17</th> <th data-bbox="862 679 1155 794">PL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 794 568 842">LSMean (SEM)</td> <td data-bbox="568 794 862 842">-8,8 (2,58)</td> <td data-bbox="862 794 1155 842">0,1 (4,01)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 842 568 890">95 %-KI</td> <td data-bbox="568 842 862 890">[-13,9; -3,8]</td> <td data-bbox="862 842 1155 890">[-7,8; 8,0]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 890 568 943">p-Wert</td> <td data-bbox="568 890 862 943">< 0,001</td> <td data-bbox="862 890 1155 943">0,974</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 943 1155 1070">MMRM = Mixed Model Repeated Measures; FAS = Full Analysis Set; LSMean = Least Square Mean; SEM = Standard Error of the Mean; GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie; KI = Konfidenzintervall</p> <p data-bbox="277 1070 1155 1262">In der supportiven Studie FHA101 konnte in der sehr viel kleineren Studienpopulation ebenfalls die klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Langzeitreduktion des HbA1c über einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten für die GL- und PL-Population gezeigt werden [6].</p> <p data-bbox="277 1262 1155 1369">Diese Langzeitdaten belegen, dass der positive Effekt der kausalen Therapie mit Metreleptin über einen Zeitraum von 3 Jahren gezeigt werden kann.</p>	MMRM-Analyse	GL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 17	PL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 7	LSMean (SEM)	-8,8 (2,58)	0,1 (4,01)	95 %-KI	[-13,9; -3,8]	[-7,8; 8,0]	p-Wert	< 0,001	0,974	
MMRM-Analyse	GL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 17	PL mit Ergebnis zu Monat 36 N = 7												
LSMean (SEM)	-8,8 (2,58)	0,1 (4,01)												
95 %-KI	[-13,9; -3,8]	[-7,8; 8,0]												
p-Wert	< 0,001	0,974												

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der positive Langzeiteffekt bezüglich der Morbiditätsparameter wird zudem unterstützt durch die sehr lange Beobachtung der Sicherheit und Verträglichkeit, die hinsichtlich ihrer Dauer für eine seltene Erkrankung eine Seltenheit ist und dadurch besonders hervorzuheben ist. Der G-BA stellt selbst heraus, dass „<i>gravierende unerwünschte Ereignisse sehr selten und höchstens vereinzelt aufgetreten sind</i>“ [9].</p> <p>In Rahmen der 14-jährigen Laufzeit der NIH 991265/20010769 wurden 30 von 107 Patienten (28 %) länger als 72 Monate unter Metreleptin-Therapie beobachtet. Von diesen lagen für 16 Patienten (15 %) sogar Sicherheitsdaten über mehr als 108 Monate vor [10].</p>	

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																		
	<p>Figure 15: Percent of Patients by Number of Months of Exposure to Metreleptin (Safety Analysis Set)</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Months on Metreleptin</th> <th>Percent of Patients Exposed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥6</td> <td>~98</td> </tr> <tr> <td>≥12</td> <td>~86</td> </tr> <tr> <td>≥18</td> <td>~77</td> </tr> <tr> <td>≥24</td> <td>~71</td> </tr> <tr> <td>≥30</td> <td>~61</td> </tr> <tr> <td>≥36</td> <td>~54</td> </tr> <tr> <td>≥72</td> <td>~28</td> </tr> <tr> <td>≥108</td> <td>~15</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 1: Anteil der Patienten nach Monaten unter Metreleptin (Safety Analysis Set)</p> <p>Im Vergleich zu anderen, bereits abgeschlossenen AMNOG-Verfahren für Orphan Drugs im Therapiegebiet „Stoffwechselerkrankungen“ ist ein Beobachtungszeitraum von 14 Jahren bisher einmalig (siehe Abbildung 2).</p>	Months on Metreleptin	Percent of Patients Exposed	≥6	~98	≥12	~86	≥18	~77	≥24	~71	≥30	~61	≥36	~54	≥72	~28	≥108	~15	
Months on Metreleptin	Percent of Patients Exposed																			
≥6	~98																			
≥12	~86																			
≥18	~77																			
≥24	~71																			
≥30	~61																			
≥36	~54																			
≥72	~28																			
≥108	~15																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	

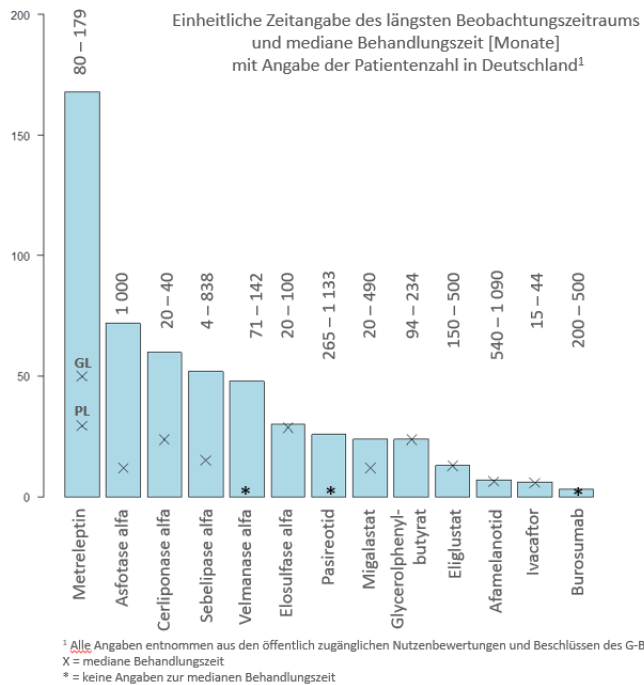


Abbildung 2: Beobachtungszeitraum der Sicherheit für Metreleptin und für andere Orphan Drugs im AMNOG zu Stoffwechselerkrankungen (Einschluss von Verfahren mit Beginn ab 01.01.2015 und mit vorliegendem Beschluss zum 15.01.2019)

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund der zusätzlich dargestellten Evidenz der Langzeitwirksamkeit und der extensiven Erfassung der Sicherheitsdaten für ein Orphan Drug ist Aegerion Pharmaceuticals der Ansicht, dass die in dieser Stellungnahme hinterlegten und zusätzlich im Addendum dargestellten Daten im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der Langzeitwirksamkeitsdaten aus der Studie NIH 991265/20010769 und Berücksichtigung des langen Erhebungszeitraumes der Sicherheitsdaten</p>	
G-BA Dossierbewertung S. 60	<p>5. Informationen zur Anwendung des gepaarten t-Tests und Vorlage der Ergebnisse eines nicht-parametrischen Tests</p> <p><i>„Darüber hinaus wird die Verwendung eines gepaarten t-Tests bei ungleich verteilten Daten zur Berechnung der p-Werte der primären Analysen als nicht adäquat betrachtet, sondern ein nicht parametrischer Test bevorzugt.“</i></p> <p>Aegerion Pharmaceuticals ist der Ansicht, dass die Verwendung des gepaarten t-Tests für die absoluten Veränderungen von HbA1c und Blutzuckerspiegel gerechtfertigt ist, da die Werte für diese beiden Parameter hinreichend normalverteilt sind, um die Anwendung eines t-Tests aus statistischer Sicht zu ermöglichen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>Hinsichtlich der absoluten Veränderung der Triglyceride sind die Werte jedoch tatsächlich bereits zu Baseline schief verteilt. Für diese wurden sowohl der gepaarte t-Test als auch der Wilcoxon-Signed-Rank (WSR)-Test durchgeführt. Betrachtet man die Ergebnisse des gepaarten t-Tests und des WSR-Tests, so sind die Resultate vergleichbar und ergänzend werden die Ergebnisse des WSR-Tests dargestellt, welche aus Sicht von Aegerion nicht besser geeignet sind.</p> <p>Tabelle 11: Ergebnisse des gepaarten t-Tests im Vergleich zum Wilcoxon-Signed-Rank-Test für die absolute Veränderung der Triglyceride</p> <table border="1" data-bbox="277 981 1153 1364"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>GL Männer</th> <th>GL Frauen</th> <th>GL gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Primäranalyse – Absolute Veränderung Triglyceride</td> </tr> <tr> <td>p-Wert (t-Test)</td> <td>0,019</td> <td>0,009</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td>p-Wert (WSR-Test)</td> <td>0,020</td> <td>0,008</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <th>Parameter</th> <th colspan="2">PL Frauen</th> <th>PL gesamt</th> </tr> <tr> <td>p-Wert (t-Test)</td> <td colspan="2">0,678</td> <td>0,734</td> </tr> <tr> <td>p-Wert (WSR-Test)</td> <td colspan="2">0,732</td> <td>0,755</td> </tr> </tbody> </table> <p>GL = generalisierte Lipodystrophie; WSR = Wilcoxon-Signed-Rank;</p>	Parameter	GL Männer	GL Frauen	GL gesamt	Primäranalyse – Absolute Veränderung Triglyceride				p-Wert (t-Test)	0,019	0,009	0,001	p-Wert (WSR-Test)	0,020	0,008	0,002	Parameter	PL Frauen		PL gesamt	p-Wert (t-Test)	0,678		0,734	p-Wert (WSR-Test)	0,732		0,755	
Parameter	GL Männer	GL Frauen	GL gesamt																											
Primäranalyse – Absolute Veränderung Triglyceride																														
p-Wert (t-Test)	0,019	0,009	0,001																											
p-Wert (WSR-Test)	0,020	0,008	0,002																											
Parameter	PL Frauen		PL gesamt																											
p-Wert (t-Test)	0,678		0,734																											
p-Wert (WSR-Test)	0,732		0,755																											

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																						
	<p>PL = partielle Lipodystrophie; HbA1c =</p> <p>Für die prozentualen Veränderungen von Triglyceriden und Blutzuckerspiegel stimmt Aegerion Pharmaceuticals dem G-BA zu, dass ein nicht-parametrischer Test die zu bevorzugende statistische Methode ist. Die Ergebnisse des hierzu durchgeführten Sign-Tests sind nachfolgend dargestellt.</p> <p>Tabelle 12: Ergebnisse des Sign-Tests für die prozentuale Veränderungen von Triglyceriden und Blutzuckerspiegel – GL-Patienten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Männer</th> <th>Frauen</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Primäranalyse</td> </tr> <tr> <td>Prozentuale Veränderung Triglyceride</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>14</td> <td>43</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>-29,8 (41,70)</td> <td>-32,9 (78,96)</td> <td>-32,1 (71,28)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>-29,2</td> <td>-61,9</td> <td>-53,3</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td>0,090</td> <td>< 0,001</td> <td>< 0,001</td> </tr> <tr> <td>Prozentuale Veränderung Blutzuckerspiegel</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>14</td> <td>45</td> <td>59</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Männer	Frauen	Gesamt	Primäranalyse				Prozentuale Veränderung Triglyceride				N	14	43	57	Mittelwert (SD)	-29,8 (41,70)	-32,9 (78,96)	-32,1 (71,28)	Median	-29,2	-61,9	-53,3	p-Wert	0,090	< 0,001	< 0,001	Prozentuale Veränderung Blutzuckerspiegel				N	14	45	59		
Parameter	Männer	Frauen	Gesamt																																				
Primäranalyse																																							
Prozentuale Veränderung Triglyceride																																							
N	14	43	57																																				
Mittelwert (SD)	-29,8 (41,70)	-32,9 (78,96)	-32,1 (71,28)																																				
Median	-29,2	-61,9	-53,3																																				
p-Wert	0,090	< 0,001	< 0,001																																				
Prozentuale Veränderung Blutzuckerspiegel																																							
N	14	45	59																																				

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	Mittelwert (SD)	-8,7 (36,93)	-23,1 (37,03)	-19,7 (37,21)	
	Median	-12,8	-29,9	-25,8	
	p-Wert	0,212	< 0,001	< 0,001	
	GL = generalisierte Lipodystrophie; SD = Standard Deviation (Standardabweichung)				
	Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mittels WOCF (Worst Observation Carried Forward) sind identisch mit der Primäranalyse und werden daher nicht separat aufgeführt.				
	Tabelle 13: Ergebnisse des Sign-Tests für die prozentuale Veränderungen von Triglyceriden und Blutzuckerspiegel – PL-Patienten				
	Parameter	Frauen	PL-Subgruppe¹	Gesamt	
	Primäranalyse				
	Prozentuale Veränderung Triglyceride				
	N	36	28	37	
	Mittelwert (SD)	14,2 (203,29)	5,7 (229,95)	11,3 (201,21)	
	Median	-25,2	-36,4	-27,6	
	p-Wert	0,001	< 0,001	< 0,001	
	Prozentuale Veränderung				

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Blutzuckerspiegel				
N	36	28	37	Mittelwert (SD)	
Median	-6,3 (29,99)	-13,2 (28,99)	-6,1 (29,59)	p-Wert	
	-6,4	-17,0	-5,4		¹ Patienten mit Baseline HbA1c \geq 6,5 % und/oder Triglyceriden \geq 5,65 mmol/l PL = partielle Lipodystrophie; SD = Standard Deviation (Standardabweichung)
	<p>Die Ergebnisse sind hinsichtlich der statistischen Signifikanz im Vergleich zum gepaarten t-Test in den meisten Fällen für GL- und PL-Patienten unverändert geblieben oder es zeigte sich eine vormals nicht vorhandene statistische Signifikanz. Lediglich die Gruppe der männlichen GL-Patienten wies basierend auf dem gepaarten t-Test eine statistische Signifikanz ($p = 0,019$) auf, jedoch nicht basierend auf dem Sign-Test ($p = 0,09$); der numerische Vorteil ist jedoch dennoch zu sehen.</p>				
	<p>Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mittels WOCF sowie der Analyse ohne einen mangels Compliance mit der Studienmedikation ausgeschlossenen Patienten spiegeln die Ergebnisse der Primäranalyse für die PL-Patienten wider.</p>				
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Ergebnisse des gepaarten t-Tests für die absoluten Veränderungen von HbA1c, Blutzuckerspiegel und Triglyceriden sowie des Sign-Tests für die prozentualen Veränderungen von Blutzuckerspiegel und</p>				

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Triglyceriden für die Nutzenbewertung.	
IQWiG Dossierbewertung S. 6	<p>6. Neuberechnung der Anzahl der Patienten mit partieller LD und entsprechende Aktualisierung der GKV-Zielpopulation</p> <p><i>„b) Zudem ermittelt der pU den Anteil für die partielle LD, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Stoffwechseleinstellung erreicht werden konnte, aus allen Patientinnen und Patienten mit LD. Er überträgt diesen Anteil jedoch auf die Population mit partieller LD.</i></p> <p><i>c) Klinische Studien sind grundsätzlich nur eingeschränkt dafür geeignet, epidemiologische Werte zu ermitteln. Zudem ist unklar, warum er den von ihm erwähnten Anteilswert von 17 % (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.3.7) aus der Studie FHA 101 nicht berücksichtigt. In dieser gleichermaßen von ihm durchgeführten klinischen Studie wurde ebenfalls eine Patientengruppe mit partieller LD und einer schwereren Ausprägung der Erkrankung nach metabolischen Kriterien aufgeführt.“</i></p>	Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde, welche den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier folgen. Des Weiteren werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben zur Anzahl der Patienten mit partieller Lipodystrophie berücksichtigt.

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nachfolgend legt Aegerion Pharmaceuticals eine Neuberechnung der Anzahl der PL-Patienten in der GKV-Zielpopulation und somit auch der Gesamtzahl der Patienten mit LD in der GKV-Zielpopulation vor.</p> <p>In Ermangelung anderer geeigneter Daten, z. B. aus publizierter Literatur oder epidemiologischen Studien zur Ermittlung des Anteils der PL-Patienten, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte, zieht Aegerion Pharmaceuticals die Zulassungsstudien heran. Obwohl diese keine epidemiologische Zielsetzung hatten, liefern sie dennoch derzeit den einzigen Hinweis auf die Größe dieser Patientengruppe.</p> <p>Die Anzahl der PL-Patienten wird hier basierend auf den Anmerkungen des IQWiGs noch einmal berechnet und dargestellt:</p> <p>Aus den Studien NIH 991265/20010769 und FHA101 wird die Anzahl der Patienten extrahiert, die nach metabolischen Kriterien eine schwerere Ausprägung der Erkrankung hatten. Für die Studie NIH 991265/20010769 waren dies 31 von 41 PL-Patienten und in der Studie FHA101 7 von 32 PL-Patienten. Damit ergibt sich ein Gesamtanteil von 52,1 % (38 von 73 Patienten). Das heißt, von den identifizierten PL-Patienten in der Gesamtbevölkerung kommen 52,1 % für eine Behandlung mit Metreleptin in Frage (siehe nachfolgende Tabelle).</p>	

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Tabelle 14: Herleitung der GKV-Zielpopulation – PL-Patienten</p> <table border="1" data-bbox="277 628 1155 1177"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 628 775 708">Angaben zur Herleitung</th> <th data-bbox="775 628 965 708">Untere Grenze</th> <th data-bbox="965 628 1155 708">Obere Grenze</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 708 775 817">Prävalenzangaben PL pro 1 Mio. Einwohner: Chiquette et al. 2017 EMR-Datenbanken + Literatur [11]</td> <td data-bbox="775 708 965 817">1,7</td> <td data-bbox="965 708 1155 817">2,8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 817 775 925">Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung (Stand zum 30.09.2017: 82 740 900#)</td> <td data-bbox="775 817 965 925">141</td> <td data-bbox="965 817 1155 925">232</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 925 775 1098">Anteil PL-Patienten, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte (52,1 %)</td> <td data-bbox="775 925 965 1098">74</td> <td data-bbox="965 925 1155 1098">121</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1098 775 1177">Bezogen auf die GKV-Versicherten (87,3 %*)</td> <td data-bbox="775 1098 965 1177">65</td> <td data-bbox="965 1098 1155 1177">106</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 1177 1155 1321"># Quelle: [12] * GKV-Versicherte im Jahr 2017: 72 228 741 [13] GKV = gesetzliche Krankenversicherung; PL = partielle Lipodystrophie; EMR = Electronic Medical Record</p>			Angaben zur Herleitung	Untere Grenze	Obere Grenze	Prävalenzangaben PL pro 1 Mio. Einwohner: Chiquette et al. 2017 EMR-Datenbanken + Literatur [11]	1,7	2,8	Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung (Stand zum 30.09.2017: 82 740 900#)	141	232	Anteil PL-Patienten, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte (52,1 %)	74	121	Bezogen auf die GKV-Versicherten (87,3 %*)	65	106
Angaben zur Herleitung	Untere Grenze	Obere Grenze															
Prävalenzangaben PL pro 1 Mio. Einwohner: Chiquette et al. 2017 EMR-Datenbanken + Literatur [11]	1,7	2,8															
Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung (Stand zum 30.09.2017: 82 740 900#)	141	232															
Anteil PL-Patienten, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte (52,1 %)	74	121															
Bezogen auf die GKV-Versicherten (87,3 %*)	65	106															

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Tabelle 15: Herleitung der Gesamtzahl der LD-Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Angaben zur Herleitung</th> <th>Untere Grenze</th> <th>Obere Grenze</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neuberechnung Patienten mit PL</td> <td>65</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Patienten mit GL (Angaben aus dem Dossier Modul 3A)</td> <td>15</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>GKV-Zielpopulation gesamt</td> <td>80</td> <td>179</td> </tr> </tbody> </table> <p>LD = Lipodystrophie; GKV = gesetzliche Krankenversicherung; PL = partielle Lipodystrophie; GL = generalisierte Lipodystrophie</p> <p>Nach dieser Berechnung sowie den für die GL-Patienten im Modul 3A hinterlegten Angaben ergibt sich für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 15 – 73 Patienten mit GL und 65 – 106 Patienten mit PL, sodass insgesamt 80 – 179 Patienten in der GKV die von der zugelassenen Indikation umfasste Zielpopulation bilden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Als neue GKV-Zielpopulation wird eine Anzahl von 80 – 179 Patienten im Anwendungsgebiet von Metreleptin angegeben.</p>	Angaben zur Herleitung	Untere Grenze	Obere Grenze	Neuberechnung Patienten mit PL	65	106	Anzahl Patienten mit GL (Angaben aus dem Dossier Modul 3A)	15	73	GKV-Zielpopulation gesamt	80	179	
Angaben zur Herleitung	Untere Grenze	Obere Grenze												
Neuberechnung Patienten mit PL	65	106												
Anzahl Patienten mit GL (Angaben aus dem Dossier Modul 3A)	15	73												
GKV-Zielpopulation gesamt	80	179												

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
IQWiG Dossierbewertung S. 8	<p>7. Aktualisierung der Jahrestherapiekosten <i>„Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze der Jahrestherapiekosten werden vom pU unterschätzt.“</i></p> <p>Aegerion Pharmaceuticals möchte sich nachfolgend zur Erhebung der Jahrestherapiekosten und der Angabe einer Unter- und Obergrenze derselben äußern. Derzeit (Stand: 15.01.2019) sind in der Lauer-Taxe für die Stärke 11,3 mg (entspricht einer injizierbaren Menge von 10 mg) die Packungen à 1 und 30 Durchstechflaschen gemeldet. Die beiden weiteren zugelassenen Stärken von 3 mg (entspricht einer injizierbaren Menge von 2,5 mg) und 5,8 mg (entspricht einer injizierbaren Menge von 5 mg) werden zum 01.04.2019 verfügbar sein.</p> <p>Tabelle 16: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel</p> <table border="1" data-bbox="277 1114 1153 1390"> <thead> <tr> <th>Pharmazentralnummer (PZN)</th> <th>Zulassungsnummer</th> <th>Wirkstärke</th> <th>Packungsgröße</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14042284</td> <td>EU/1/18/1276/01</td> <td>11,3 mg Metreleptin</td> <td>1 Durchstechflasche</td> </tr> <tr> <td>14042290</td> <td>EU/1/18/1276/02</td> <td>11,3 mg Metreleptin</td> <td>30 Durchstechflaschen</td> </tr> <tr> <td>14042309</td> <td>EU/1/18/1276/0</td> <td>5,8 mg</td> <td>1 Durchstech-</td> </tr> </tbody> </table>	Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße	14042284	EU/1/18/1276/01	11,3 mg Metreleptin	1 Durchstechflasche	14042290	EU/1/18/1276/02	11,3 mg Metreleptin	30 Durchstechflaschen	14042309	EU/1/18/1276/0	5,8 mg	1 Durchstech-	<p>Die Listung der beiden weiteren zugelassenen Stärken von 3 mg und 5,8 mg in der Lauer Taxe erfolgt zum 1. April 2019. Da dieser Zeitpunkt nach der Beschlussfassung vom 22. März 2019 liegt, können diese Wirkstärken im Beschluss zu Metreleptin nicht berücksichtigt werden.</p>
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße															
14042284	EU/1/18/1276/01	11,3 mg Metreleptin	1 Durchstechflasche															
14042290	EU/1/18/1276/02	11,3 mg Metreleptin	30 Durchstechflaschen															
14042309	EU/1/18/1276/0	5,8 mg	1 Durchstech-															

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>05</td> <td>Metreleptin</td> <td>flasche</td> </tr> <tr> <td>14042315</td> <td>EU/1/18/1276/06</td> <td>5,8 mg Metreleptin</td> <td>30 Durchstech- flaschen</td> </tr> <tr> <td>14042321</td> <td>EU/1/18/1276/03</td> <td>3,0 mg Metreleptin</td> <td>1 Durchstech- flasche</td> </tr> <tr> <td>14042338</td> <td>EU/1/18/1276/04</td> <td>3,0 mg Metreleptin</td> <td>30 Durchstech- flaschen</td> </tr> </table>		05	Metreleptin	flasche	14042315	EU/1/18/1276/06	5,8 mg Metreleptin	30 Durchstech- flaschen	14042321	EU/1/18/1276/03	3,0 mg Metreleptin	1 Durchstech- flasche	14042338	EU/1/18/1276/04	3,0 mg Metreleptin	30 Durchstech- flaschen				<p>Den Berechnungen des IQWiG zufolge entstehen als Obergrenze Jahrestherapiekosten in Höhe von 949.794,48 €. Dieser Berechnung stimmt Aegerion Pharmaceuticals auf Basis der folgenden Kosten für eine Packung der Stärke 11,3 mg mit 30 Durchstechflaschen zu: Kosten pro Packung basierend auf dem Apothekenabgabepreis 82.792,07 €, Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 78.065,30 €.</p> <p>Für die Berechnung der Untergrenze der Jahrestherapiekosten werden die entsprechenden Kosten für eine Packung der Stärke 3,0 mg mit 30 Durchstechflaschen verwendet, da dies die niedrigste, verordenbare Dosierung in der wirtschaftlichsten Packungsgröße darstellt.</p>
	05	Metreleptin	flasche																		
14042315	EU/1/18/1276/06	5,8 mg Metreleptin	30 Durchstech- flaschen																		
14042321	EU/1/18/1276/03	3,0 mg Metreleptin	1 Durchstech- flasche																		
14042338	EU/1/18/1276/04	3,0 mg Metreleptin	30 Durchstech- flaschen																		

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Tabelle 17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels zur Berechnung der Untergrenze</p> <table border="1" data-bbox="280 611 1153 1197"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 611 571 997">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="571 611 862 997">Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</th> <th data-bbox="862 611 1153 997">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 997 571 1117">Metreleptin (Myalepta®) 30 x 3,0 mg</td> <td data-bbox="571 997 862 1117">20.741,01 €</td> <td data-bbox="862 997 1153 1117">19.557,99 € (1,77 €^a; 1.181,25 €^b)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="280 1117 1153 1197"> a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 1212 1153 1380">Unter Anwendung desselben Berechnungsweges wie für die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ergibt sich basierend auf den Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 19.557,99 € pro Packung eine Untergrenze der Jahrestherapiekosten pro Patient von 237.955,55 €.</p>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Metreleptin (Myalepta®) 30 x 3,0 mg	20.741,01 €	19.557,99 € (1,77 € ^a ; 1.181,25 € ^b)	a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V			
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro									
Metreleptin (Myalepta®) 30 x 3,0 mg	20.741,01 €	19.557,99 € (1,77 € ^a ; 1.181,25 € ^b)									
a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V											

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Untergrenze für die Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 237.955,55 €	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
G-BA Dossierbewertung S. 41	<p>8. Allgemeine Anmerkungen zu notwendigen Korrekturen in der Nutzenbewertung</p> <p><i>Angabe zur maximalen Dosierung bei weiblichen GL-Patienten in der Studie NIH 991265/20010769 in der Tabelle 16: Allgemeine Angaben Studie NIH 991265/20010769 – Sicherheitspopulation</i></p> <table border="1" data-bbox="277 727 1153 1232"> <thead> <tr> <th colspan="6">NIH 991265/20010769</th> </tr> <tr> <th>Allgemeine Angaben</th> <th>GL Männer N = 15</th> <th>GL Frauen N = 51</th> <th>GL gesamt N = 66</th> <th>PL gesamt N = 41</th> <th>Gesamt N = 107</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Dosierung¹⁾ (mg/Tag)</i></td> <td>15</td> <td>51</td> <td>66</td> <td>41</td> <td>k.A.</td> </tr> <tr> <td><i>Mittelwert (SD)</i></td> <td>3,3 (1,39)</td> <td>5,5 (3,18)</td> <td>5,0 (3,01)</td> <td>8,4 (2,45)</td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Median min; max</i></td> <td>3,0 1,9; 6,9</td> <td>4,7 0,8; 595,1</td> <td>4,4 0,8; 19,0</td> <td>8,1 4,3; 15,7</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ Die durchschnittliche Tagesdosis berechnet sich aus der kumulativen Menge der Arzneimittelexposition, dividiert durch die Gesamtzahl der geplanten Dosierungstage.</p>	NIH 991265/20010769						Allgemeine Angaben	GL Männer N = 15	GL Frauen N = 51	GL gesamt N = 66	PL gesamt N = 41	Gesamt N = 107	<i>Dosierung¹⁾ (mg/Tag)</i>	15	51	66	41	k.A.	<i>Mittelwert (SD)</i>	3,3 (1,39)	5,5 (3,18)	5,0 (3,01)	8,4 (2,45)		<i>Median min; max</i>	3,0 1,9; 6,9	4,7 0,8; 595,1	4,4 0,8; 19,0	8,1 4,3; 15,7		<p>Es wurden formale Änderungen auf den Seiten 41 (Tabelle 16), 42 (Tabelle 18) und 63 der Nutzenbewertung vorgenommen. Die Änderungen dienen der sachlichen Richtigstellung. Das Bewertungsergebnis wird durch diese Änderungen nicht beeinflusst.</p>
NIH 991265/20010769																																
Allgemeine Angaben	GL Männer N = 15	GL Frauen N = 51	GL gesamt N = 66	PL gesamt N = 41	Gesamt N = 107																											
<i>Dosierung¹⁾ (mg/Tag)</i>	15	51	66	41	k.A.																											
<i>Mittelwert (SD)</i>	3,3 (1,39)	5,5 (3,18)	5,0 (3,01)	8,4 (2,45)																												
<i>Median min; max</i>	3,0 1,9; 6,9	4,7 0,8; 595,1	4,4 0,8; 19,0	8,1 4,3; 15,7																												

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p>Anmerkung: Die maximale Dosierung von weiblichen GL-Patienten beträgt gemäß dem klinischen Studienbericht 19,0 mg/Tag. Aus Sicht von Aegerion Pharmaceuticals ist daher eine entsprechende Anpassung notwendig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anpassung zu:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="6">NIH 991265/20010769</th> </tr> <tr> <th>Allgemeine Angabe</th> <th>GL Männer N = 15</th> <th>GL Frauen N = 51</th> <th>GL gesamt N = 66</th> <th>PL gesamt N = 41</th> <th>Gesamt N = 107</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dosierung¹⁾ (mg/Tag)</td> <td>15</td> <td>51</td> <td>66</td> <td>41</td> <td>k.A.</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>3,3 (1,39)</td> <td>5,5 (3,18)</td> <td>5,0 (3,01)</td> <td>8,4 (2,45)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median min; max</td> <td>3,0 1,9; 6,9</td> <td>4,7 0,8; 19,0</td> <td>4,4 0,8; 19,0</td> <td>8,1 4,3; 15,7</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ Die durchschnittliche Tagesdosis berechnet sich aus der kumulativen Menge der Arzneimittelexposition, dividiert durch die Gesamtzahl der geplanten Dosierungstage.</p>	NIH 991265/20010769						Allgemeine Angabe	GL Männer N = 15	GL Frauen N = 51	GL gesamt N = 66	PL gesamt N = 41	Gesamt N = 107	Dosierung ¹⁾ (mg/Tag)	15	51	66	41	k.A.	Mittelwert (SD)	3,3 (1,39)	5,5 (3,18)	5,0 (3,01)	8,4 (2,45)		Median min; max	3,0 1,9; 6,9	4,7 0,8; 19,0	4,4 0,8; 19,0	8,1 4,3; 15,7		
NIH 991265/20010769																																
Allgemeine Angabe	GL Männer N = 15	GL Frauen N = 51	GL gesamt N = 66	PL gesamt N = 41	Gesamt N = 107																											
Dosierung ¹⁾ (mg/Tag)	15	51	66	41	k.A.																											
Mittelwert (SD)	3,3 (1,39)	5,5 (3,18)	5,0 (3,01)	8,4 (2,45)																												
Median min; max	3,0 1,9; 6,9	4,7 0,8; 19,0	4,4 0,8; 19,0	8,1 4,3; 15,7																												

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
G-BA Dossierbewertung S. 42 ff.	<p><i>Überschriftenzeile der Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation der Studien NIH 991265/20010769 und FHA101 – Sicherheitspopulation</i></p> <table border="1" data-bbox="277 644 1160 836"> <thead> <tr> <th colspan="3">NIH 991265/20010769</th> <th colspan="3">FHA101</th> </tr> <tr> <th>GL</th> <th>GL</th> <th>GL</th> <th>PL</th> <th>GL</th> <th>PL</th> </tr> <tr> <th>Männer</th> <th>Frauen</th> <th>gesamt</th> <th>gesamt</th> <th>gesamt</th> <th>gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N = 15</td> <td>N = 51</td> <td>N = 66</td> <td>N = 41</td> <td>N = 9</td> <td>N = 32</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anmerkung: Die noch zu der Studie NIH 991265/20010769 gehörende Spalte „PL gesamt N = 41“ wurde der Studie FHA101 zugeordnet. Aegerion Pharmaceuticals bittet um entsprechende Korrektur.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anpassung der Überschriftenzeile zu:</p> <table border="1" data-bbox="277 1139 1160 1327"> <thead> <tr> <th colspan="3">NIH 991265/20010769</th> <th colspan="3">FHA101</th> </tr> <tr> <th>GL</th> <th>GL</th> <th>GL</th> <th>PL</th> <th>GL</th> <th>PL</th> </tr> <tr> <th>Männer</th> <th>Frauen</th> <th>gesamt</th> <th>gesamt</th> <th>gesamt</th> <th>gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N = 15</td> <td>N = 51</td> <td>N = 66</td> <td>N = 41</td> <td>N = 9</td> <td>N = 32</td> </tr> </tbody> </table>	NIH 991265/20010769			FHA101			GL	GL	GL	PL	GL	PL	Männer	Frauen	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	N = 15	N = 51	N = 66	N = 41	N = 9	N = 32	NIH 991265/20010769			FHA101			GL	GL	GL	PL	GL	PL	Männer	Frauen	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	N = 15	N = 51	N = 66	N = 41	N = 9	N = 32	
NIH 991265/20010769			FHA101																																															
GL	GL	GL	PL	GL	PL																																													
Männer	Frauen	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt																																													
N = 15	N = 51	N = 66	N = 41	N = 9	N = 32																																													
NIH 991265/20010769			FHA101																																															
GL	GL	GL	PL	GL	PL																																													
Männer	Frauen	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt																																													
N = 15	N = 51	N = 66	N = 41	N = 9	N = 32																																													

Stellungnehmer: Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Dossierbewertung S. 62	<p><i>„Die wichtigsten Sicherheitsbedenken im Rahmen der Behandlung mit Metreleptin sieht die EMA für eine akute Pankreatitis und Hypoglykämie bei gleichzeitiger antidiabetischer Behandlung.“</i></p> <p>Anmerkung: Gemäß der Fachinformation stellt nicht die akute Pankreatitis alleine ein besonderes Sicherheitsbedenken dar, sondern die akute Pankreatitis im Zusammenhang mit dem Absetzen von Metreleptin. Aegerion Pharmaceuticals bittet daher um eine entsprechende Anpassung</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Änderung zu „Die wichtigsten Sicherheitsbedenken im Rahmen der Behandlung mit Metreleptin sieht die EMA für eine akute Pankreatitis im Zusammenhang mit dem Absetzen von Metreleptin und Hypoglykämie bei gleichzeitiger antidiabetischer Behandlung.“</p>	

Abkürzungsverzeichnis:

EMR = Electronic Medical Record (Elektronische Patientenakte); FAS = Full Analysis Set; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV = gesetzliche Krankenversicherung; GL = generalisierte Lipodystrophie; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; HIV = humanes Immundefizienz-Virus; IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI = Konfidenzintervall; LD = Lipodystrophie; LSMean = Least Square Mean; MLE = Maximum-Likelihood-Estimate; MMRM = Mixed-Model-Repeated-Measures; PCOS = Polycystic Ovary Syndrome (polyzystisches Ovarsyndrom); PL = partielle Lipodystrophie; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SE = Standard Error (Standardfehler); SEM = Standard Error of the Mean; UE = unerwünschtes Ereignis; WOCF = Worst Observation Carried Forward; WSR = Wilcoxon-Signed-Rank

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

- 1. Aegerion Pharmaceuticals Stand: Oktober 2018. Fachinformation - Myalepta® 3 mg/5,8 mg/11,3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
- 2. Brown, R. J., Araujo-Vilar, D., Cheung, P. T., Dunger, D., Garg, A., Jack, M., Mungai, L., Oral, E. A., Patni, N., Rother, K. I., von Schnurbein, J., Sorkina, E., Stanley, T., Vigouroux, C., Wabitsch, M., Williams, R. & Yorifuji, T. 2016. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 101, 4500-11.
- 3. Miehle, K., von Schnurbein, J., Fasshauer, M., Stumvoll, M., Borck, G. & Wabitsch, M. 2017. Lipodystrophie-Erkrankungen. *medizinische genetik*, 29, 374-88.
- 4. Garg, A. 2004. Acquired and Inherited Lipodystrophies. *New England Journal of Medicine*, 350, 1220-34.
- 5. Bluher, S. & Mantzoros, C. S. 2009. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*, 89, 991S-7S.
- 6. Aegerion Pharmaceuticals 2019. Addendum zur Stellungnahme.
- 7. Musso, C., Cochran, E., Javor, E., Young, J., Depaoli, A. M. & Gorden, P. 2005. The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. *Metabolism: clinical and experimental*, 54, 255-63.
- 8. Puschel, J., Miehle, K., Muller, K., Villringer, A., Stumvoll, M., Fasshauer, M. & Schlogl, H. 2019. Beneficial effects of leptin substitution on impaired eating behavior in lipodystrophy are sustained beyond 150weeks of treatment. *Cytokine*, 113, 400-4.
- 9. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leidennach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff Metreleptin.
- 10. Aegerion Pharmaceuticals 2016. Clinical Study Report 991265 and 20010769: Long Term Efficacy and Safety of Leptin Replacement in the Treatment of Patients with Lipodystrophy.
- 11. Chiquette, E., Oral, E. A., Garg, A., Araujo-Vilar, D. & Dhankhar, P. 2017. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 10, 375-83.
- 12. Destatis 2018. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 Stand 30.09.2017.
- 13. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2017 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13), Stand 20.03.2018.

5.2 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Martin Wabitsch

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Metreleptin/Myalepta®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Martin Wabitsch Vorsitzender des Zentrums für Seltene Endokrine Erkrankungen (ZSEE) Leiter der Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm Eythstr. 24 89075 Ulm Tel.: 0731-500 57401 E-Mail: martin.wabitsch@uniklinik-ulm.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Wabitsch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden möchte ich zu allgemeinen Aspekten zur Nutzenbewertung von Metreleptin (Myalepta®) Stellung nehmen.</p> <p>Einer der Schwerpunkte der Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Ulm ist die Erforschung und Behandlung von Erkrankungen des Fettgewebes, insbesondere der sehr seltenen Lipodystrophien. Unter dem Dach des Zentrums für Seltene Endokrine Erkrankungen (ZSEE) (Teil des ZSE Ulm) betreuen wir Patienten mit Lipodystrophien. Gemeinsam mit weltweit tätigen Kollegen haben wir an der 2016 veröffentlichten internationalen Consensus Guideline für Patienten mit Lipodystrophie mitgewirkt [1], und basierend auf dieser zusammen mit den Kollegen der Universität Leipzig deutsche Behandlungsleitlinien erarbeitet [2].</p> <p>Des Weiteren sind wir mitbeteiligt an der europäischen Initiative zur Vernetzung internationaler Experten im Bereich der Lipodystrophie (European Consortium of Lipodystrophies – ECLip) und haben im letzten Jahr im Rahmen dieses Konsortiums federführend ein europäisches Lipodystrophieregister (ECLip Registry, Clinical Trials gov ID: NCT03553420) am Universitätsklinikum Ulm gegründet zur Verbesserung der Bekanntheit dieser Erkrankungen und Erweiterung des wissenschaftlichen Verständnisses von Diagnose, Krankheitsverlauf und möglicher Prävention von Komplikationen und Behandlung von Patienten mit Lipodystrophie.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Wabitsch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lipodystrophien sind sehr seltene, aber schwerwiegende Krankheiten, welche charakterisiert sind durch das vollständige oder partielle Fehlen von Fettgewebe. Einem solchen Fettgewebsverlust können unterschiedliche Grunderkrankungen zugrunde liegen. Diese lassen sich sowohl nach ihrem Ursprung (genetisch bedingt vs. erworben) als auch basierend auf der Ausprägung des Fettgewebsverlustes (generalisiert vs. partiell) in Untergruppen klassifizieren. Durch die verschiedenen Formen der Lipodystrophie präsentiert sich das Krankheitsbild klinisch heterogen. Bei Patienten mit einer partiellen Lipodystrophie ist die Diagnosestellung oft herausfordernd. Die partiellen Formen sind jedoch nicht gleichzusetzen mit einer mildereren Verlaufsform der Lipodystrophie. Lipodystrophien können zu einem schweren und den Patienten extrem belastenden Krankheitsbild führen. Zusätzlich zu dem gemeinsamen Pathomechanismus des fehlenden Fettgewebes (s. u.) kommt es bei den Erkrankungen je nach Ursache zu weiteren, oft schwerwiegenden Symptomen wie kongenitale Kardiomyopathie bei den angeborenen Formen oder Autoimmunphänomene bei den erworbenen Formen.</p> <p>Bei der gemeinsamen Pathophysiologie der Lipodystrophien kommt es durch das fehlende Fettgewebe zum einen zu einem Mangel an dem Fettgewebshormon Leptin und zum anderen zu einer verminderten Speicherkapazität für die mit der Nahrung aufgenommenen Fette.</p> <p>Als Konsequenz aus dem Leptinmangel und der verminderten Fettspeicherkapazität entsteht eine ausgeprägte Hyperlipidämie</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Wabitsch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und ektope Fettablagerung in inneren Organen und der Muskulatur. Dies wiederum führt zu einer ausgeprägten Insulinresistenz, die ihrerseits die Hyperlipidämie verstärkt. Als eine weitere Folge entwickeln sich früh im Leben ein Diabetes mellitus mit Folgeerkrankungen und kardiovaskuläre Komplikationen.</p> <p>Die ausgeprägte nicht-alkoholische Leberverfettung kann früh zu einer Leberzirrhose und einem Leberversagen führen. Letzteres kann eine der frühen Todesursachen dieser Patienten sein.</p> <p>In Zusammenhang mit der Hypertriglyceridämie ist das Risiko für eine akute, lebensbedrohliche Pankreatitis deutlich erhöht.</p> <p>Bei Frauen führt der Leptinmangel und die ausgeprägte Insulinresistenz zu einem polyzystischen Ovarsyndrom mit Zyklusunregelmäßigkeiten und bis zum völligen Ausbleiben eines Zyklus.</p> <p>Diese Folgeerkrankungen sind mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden.</p> <p>Da Leptin unser stärkstes Sättigungshormon ist, führt der Leptinmangel bei Patienten mit Lipodystrophie auch zu einem ausgeprägten Hungergefühl, das wiederum eine unkontrollierbare Hyperphagie zur Folge hat. Das fehlende Sättigungsgefühl kann die Lebensqualität weiter stark einschränken. Durch die vermehrte Nahrungsaufnahme wird jedoch auch das Problem der alimentären Hyperlipidämie deutlich verstärkt. Leptin greift zusätzlich auch hemmend in die Lipogenese (Hemmung von</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Wabitsch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>SREBc1) ein, daher verstärkt der Leptinmangel auch über diesen Weg noch weiter die Hyperlipidämie.</p> <p>Insgesamt handelt es sich also bei den meisten Lipodystrophieformen um schwerwiegende Erkrankungen, die unbehandelt eine signifikant verkürzte Lebenserwartung mit sich bringen können. Grund dafür sind die schweren metabolischen Folgeerkrankungen, die in der Konsequenz zu früh auftretenden Herzinfarkten, Schlaganfällen, Leber- und Nierenerkrankungen führen können. Eine korrekte Diagnose ist elementar wichtig für das richtige Patientenmanagement und wichtigste Voraussetzung für die richtige Wahl einer adäquaten und individuell auf den Patienten abgestimmten Behandlung.</p> <p>Die Behandlung der meisten Lipodystrophieformen gestaltet sich jedoch sehr schwierig. Eine Hypertriglyceridämie weit über 500 mg/dl ist bei diesen Patienten keine Seltenheit, ebenso wenig ein Insulinbedarf mit deutlich mehr als 200 Einheiten Insulin/Tag. Mit den bisherigen zur Verfügung stehenden Medikamenten lassen sich die durch den Leptinmangel und die mangelnde Fettspeicherkapazität ausgelösten schweren metabolischen Störungen nur schwer in den Griff bekommen.</p> <p>Mit Metreleptin steht die erste spezifische, Ursachen-bezogene Therapie für diese Erkrankungen zur Verfügung. Im Rahmen der zentralen Zulassung bei der European Medicines Agency (EMA) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Metreleptin positiv beurteilt, so dass eine entsprechende Marktzulassung im vergangenen Jahr erfolgte. Metreleptin ist damit das einzige</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Wabitsch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugelassene Arzneimittel für die Behandlung der mit einem Leptinmangel assoziierten metabolischen und hormonellen Veränderungen bei Patienten mit Lipodystrophie.</p> <p>Zwar kann das fehlende Fettgewebe durch die Leptin-Ersatztherapie nicht wiederhergestellt werden. Jedoch führt die Leptinsubstitution bei dem vorliegenden Leptinmangel zu einer raschen Verbesserung der Stoffwechsellage. Zum einen wird die Hyperphagie kontrolliert und die Nahrungsaufnahme reduziert. Wichtiger ist vermutlich jedoch, dass die Leptinsubstitutionstherapie auch direkt die Lipogenese hemmt. Es kommt zu einer raschen Reduktion nicht nur der Hypertriglyceridämie sondern auch der ektopen Fetteinlagerungen, wodurch sich auch die Insulinresistenz drastisch verbessert. Dadurch kommt es unter der Substitution des fehlenden oder stark reduzierten Leptins zu einer deutlichen Verbesserung bis hin zur Normalisierung der Triglycerid- und Blutzuckerwerte. Außerdem wird eine Normalisierung der Fertilitätsstörungen erreicht [2-4]. Die Patienten berichten unter Leptinsubstitution von einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Bei allen Formen der Lipodystrophie – besonders bei Kindern – sollte es aber das Ziel sein, möglichst frühzeitiger präventiv einzugreifen, um das Entstehen metabolischer Folgeerkrankungen im Idealfall gleich zu verhindern, um eine möglichst komplikationsfreie und nicht eingeschränkte Lebenserwartung zu erreichen [1; 2]. Daher sollte eine möglichst frühzeitige Leptinsubstitutionstherapie bei Leptinmangel</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Wabitsch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angestrebt werden. Dies ermöglicht im weiteren Verlauf bei Jugendlichen auch eine zeitgerechte Pubertätsentwicklung.</p> <p>Insgesamt ist festzuhalten, dass die Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundene geringe Bekanntheitsgrad eine frühzeitige Diagnose und Behandlung der Patienten erschweren. Dies ist umso bedeutsamer, als dass es sich um Erkrankungen mit schweren metabolischen Folgeerscheinungen handelt, die schwer zu therapieren sind.</p> <p>In Ulm behandeln wir in unserem Fachzentrum für Seltene Endokrine Erkrankungen (ZSEE) neben Patienten mit Lipodystrophie auch Patienten mit kongenitalem Leptinmangel [5]. Wir führen die Leptin-Ersatztherapie mit Metreleptin an unserem Zentrum inzwischen seit über 10 Jahren durch und haben uns von der sehr guten Wirksamkeit und Verträglichkeit unmittelbar überzeugen können.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

- 1. Brown, R. J., Araujo-Vilar, D., Cheung, P. T., Dunger, D., Garg, A., Jack, M., Mungai, L., Oral, E. A., Patni, N., Rother, K. I., von Schnurbein, J., Sorkina, E., Stanley, T., Vigouroux, C., Wabitsch, M., Williams, R. & Yorifuji, T. 2016. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101, 4500-11.
- 2. Miehle, K., von Schnurbein, J., Fasshauer, M., Stumvoll, M., Borck, G. & Wabitsch, M. 2017. Lipodystrophie-Erkrankungen. *medizinische genetik*, 29, 374-88.
- 3. Püschel, J., Miehle, K., Muller, K., Villringer, A., Stumvoll, M., Fasshauer, M. & Schlogl, H. 2019. Beneficial effects of leptin substitution on impaired eating behavior in lipodystrophy are sustained beyond 150weeks of treatment. *Cytokine*, 113, 400-4.
- 4. von Schnurbein, J., Heni, M., Moss, A., Nagel, S. A., Machann, J., Muehleder, H., Debatin, K. M., Farooqi, S. & Wabitsch, M. 2013. Rapid improvement of hepatic steatosis after initiation of leptin substitution in a leptin-deficient girl. *Hormone research in paediatrics*, 79, 310-7.
- 5. Brown, R. J., Oral, E. A., Cochran, E., Araujo-Vilar, D., Savage, D. B., Long, A., Fine, G., Salinardi, T. & Gordon, P. 2018. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine*, 60, 479-89.
-

5.3 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Metreleptin (Myalepta®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2019 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Metreleptin (Myalepta®), ein Orphan Drug von Aegerion Pharmaceuticals GmbH veröffentlicht. Metreleptin ist zugelassen als 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 bzw. 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. Die Zulassung wurde von der EMA unter außergewöhnlichen Umständen (Exceptional Circumstances) erteilt. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Kritisch festzustellen ist, dass der G-BA-Geschäftsstelle eine Reihe an zulassungsbegründeten und nutzentragenden</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkten mit statistisch signifikanten Vorteilen wie „Tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12“ sowie „Prozentuale Veränderung der Triglyceride bis Monat 12“ in ihrer Bewertung nicht berücksichtigt hat. Insb. werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten nicht in der Zusammenfassung der Bewertung dargestellt. Die Patientenrelevanz der Endpunkte wurde von G-BA-Geschäftsstelle nicht anerkannt.</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p><i>Tatsächliche Veränderung des HbA1c</i></p> <p>Der HbA1c-Wert im Blut zur Verlaufskontrolle des Blutzuckerspiegels ist in der klinischen Praxis ein etablierter klinischer Laborparameter. Die Vermeidung möglicher Folgeerkrankungen langfristig erhöhter Blutzuckerwerte steht im Vordergrund. Insulinresistenz und Diabetes mellitus stellen typische Begleiterkrankungen der Lipodystrophie dar und prägen somit auch das hier zu bewertende Krankheitsbild. Die Senkung des HbA1c-Wertes stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet unter anderem ein klinisches Ziel bei der Behandlung von Lipodystrophie-Patienten dar.</p> <p><i>Prozentuale Veränderung der Triglyceride</i></p> <p>Die Triglyceridkonzentration im Blut wird zur Erfassung von Veränderungen des Fettstoffwechsels herangezogen. Zum Teil werden bei Lipodystrophie-Patienten stark erhöhte Triglyceridkonzentrationen im Blut beobachtet. Die Senkung des Triglyceridspiegels im Blut stellt ein klinisches Ziel im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.4 Stellungnahme: D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Metreleptin/Myalepta®
Stellungnahme von	<p><i>für die D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.</i></p> <p><u>Univ.-Prof. Dr. med Winfried März</u></p> <p>Vorsitzender, D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.</p> <p>Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3 68167 Mannheim</p> <p>Telefon: +49 (0) 621 383-5172 Telefax: +49 (0) 621 383-380 E-Mail: winfried.maerz@medma.uni-heidelberg.de</p> <p><u>Prof. Dr. rer. nat. Stefan Lorkowski</u></p> <p>Stellv. Vorsitzender, für die D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.</p> <p>Institut für Ernährungswissenschaften und Kompetenzcluster für Ernährung und kardiovaskuläre Gesundheit (nutriCARD) Halle-Jena-Leipzig, Friedrich-Schiller-Universität Jena Dornburger Straße 25 07743 Jena</p> <p>Telefon + 49 (0) 3641 9-49710 Fax + 49 (0) 3641 9-49712 E-Mail: stefan.lorkowski@uni-jena.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Lipodystrophien (LD) sind eine Gruppe von Erkrankungen, welche durch einen Verlust von subkutanem Fettgewebe und daraus resultierenden ektopischen Fetteinlagerungen sowie häufig Leptinmangel gekennzeichnet ist. Leptin nimmt eine Schlüsselposition in verschiedenen physiologischen Prozessen ein. Hierzu zählen z.B. endokrine Funktionen und die Regulierung von Hungergefühl und Energiehaushalt [1]. LD-Patienten weisen aufgrund eines Leptinmangels im Vergleich zu nicht betroffenen Personen schwerwiegende metabolische Anomalien im Stoffwechsel von Glukose, Fett und Hormonen auf.</p> <p>Diese schwerwiegenden metabolischen Störungen führen zu relevanten Komplikationen und Komorbiditäten wie Hypertriglyceridämie, akuter Pankreatitis, Steatohepatitis, Insulinresistenz und/oder Diabetes mellitus, welche lebensbedrohlich sein können und zu einer erhöhten Mortalität von LD-Patienten führen [2; 3]. Insbesondere weisen LD-Patienten häufig eine besonders schwere Form der Insulinresistenz sowie einen schwer zu kontrollierenden Diabetes mellitus auf, welcher oftmals den Einsatz von Insulinpumpen erfordert. Beides korreliert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall und Nierenversagen [4].</p> <p>Insgesamt unterscheidet man vier wesentliche Kategorien der LD in Abhängigkeit des Ausmaßes des Fettgewebsverlustes und der</p>	

Stellungnehmer: D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Genese der Erkrankung: die kongenitale generalisierte LD, die familiäre partielle LD, die erworbene generalisierte LD und die erworbene partielle LD. Es ist aber festzuhalten, dass Patienten mit jeglicher Form der LD unabhängig von Ätiologie und Phänotyp schwerste Komplikationen und Komorbiditäten erleiden können.</p> <p>Vor der Marktzulassung von Metreleptin erfolgte die Behandlung der LD-Patienten ausschließlich rein symptomatisch unter Verwendung der für die Komplikationen und Komorbiditäten üblichen zugelassenen Wirkstoffe. So wurde z. B. versucht, metabolische Anomalien des Glukose-Stoffwechsels mit dem Antidiabetikum Metformin oder mit Insulin zu behandeln; gegen die Hypertriglyceridämie wurden Wirkstoffe aus der Gruppe der Statine (nur bedingt geeignet) oder Fibrate eingesetzt. Hierbei standen jeweils die Prävention und Therapie der Komorbidität im Vordergrund. Gleiches gilt für die Verwendung von Metformin bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom im Rahmen der LD oder den Einsatz von Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmern bei LD-Patienten mit Hypertonie und Diabetes mellitus. Insbesondere bei Patienten mit partieller LD ist jedoch – wie auch nachfolgend erläutert und in der der zugelassenen Indikation von Metreleptin reflektiert – der Therapieerfolg begrenzt. In keinem Fall handelt es sich bei den beschriebenen Interventionen um eine kausale Behandlung der LD [5]; [6].</p> <p>Mit dem spezifisch für die Behandlung von LD-Patienten zugelassenen Medikament Metreleptin (Myalepta®) wird erstmals ein kausaler Ansatz verfolgt. Metreleptin ist ein rekombinantes</p>	

Stellungnehmer: D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>humanes Leptin-Analogon, welches bei LD-Patienten das fehlende körpereigene Leptin substituiert. Die Zulassung umfasst folgende Indikation:</p> <p><i>„Myalepta ist eine Leptin-Ersatztherapie, die in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie (LD) eingesetzt wird:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>mit bestätigter angeborener generalisierter LD (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter LD (Lawrence-Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren</i>• <i>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.“ [7].</i> <p>Spezifisch hervorzuheben ist hierbei, dass bei Patienten mit partieller LD der Einsatz von Metreleptin nur dann erfolgt, Nutzen und Risiken der Behandlung abgewogen und wurden und wenn die Standardbehandlung unzureichend ist. Dies unterstreicht umso mehr die Wichtigkeit der Überwachung der Patienten im Hinblick auf das bei der LD entgleiste Stoffwechselgeschehen.</p> <p>Im Rahmen der durchgeführten klinischen Studien wurde die Wirksamkeit von Metreleptin basierend auf die für die Stoffwechseleinstellung bei diesen Patienten besonders wichtige Parameter HbA1c und Triglyceride bewertet. Diese stehen mit den Folgeschäden der Erkrankung im unmittelbaren</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenhang und können aufgrund der extrem kleinen Patientenzahl niemals formal gemäß den IQWiG-Methoden validiert werden.</p> <p>Die deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von LD-Patienten erkennt die Wichtigkeit dieser Parameter an und gibt folgende Empfehlungen für die Überwachung von LD-Patienten hinsichtlich der Komplikationen und Komorbiditäten [8]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus: Ein Diabetes-Screening basierend auf den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) sollte jährlich durchgeführt werden. Dieses umfasst für die Diagnostik u.a. die Erhebung des HbA1c. Für die Verlaufskontrolle wird der HbA1c ebenfalls verwendet [9]. • Hypertriglyceridämie: Die Triglycerid-Spiegel (nüchtern) sollen mindestens einmal jährlich bestimmt werden. <p>HbA1c und Triglycerid-Spiegel wurden auch im Rahmen des klinischen Studienprogramms als primäre Studienendpunkte ausgewählt, weil sie für die Steuerung der Therapie mit Metreleptin wichtig sind. Die beiden Stoffwechselfparameter sind auch versorgungsrelevant, wie die Fachinformation widerspiegelt, dass das minimale klinische Ansprechen als mindestens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Verringerung des HbA1c-Werts um 0,5 % und/oder eine 25%ige Verringerung des Insulinbedarfs und/oder • eine 15%ige Verringerung der Triglyceride <p>definiert wird [7].</p>	<p>In den Studien wurden als primäre Endpunkte HbA1c und Triglyceride untersucht. Folgeerkrankungen und langfristige Komplikationen von metabolischen Veränderungen (z.B. kardiovaskuläre Ereignisse, assoziierte neurologische Komplikationen oder entzündliche Veränderungen wie Pankreatitiden) wurden im Rahmen der Studien als Morbiditätsendpunkte hingegen nicht untersucht.</p> <p><i>Tatsächliche Veränderung des HbA1c</i></p> <p>Der HbA1c-Wert im Blut zur Verlaufskontrolle des Blutzuckerspiegels ist in der klinischen Praxis ein etablierter klinischer Laborparameter. Die Vermeidung möglicher Folgeerkrankungen langfristig erhöhter Blutzuckerwerte steht im Vordergrund. Insulinresistenz und Diabetes mellitus stellen typische Begleiterkrankungen der Lipodystrophie dar und prägen somit auch das hier zu bewertende Krankheitsbild. Die Senkung des HbA1c-Wertes stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet unter anderem ein klinisches Ziel bei der Behandlung von Lipodystrophie-Patienten dar.</p> <p><i>Prozentuale Veränderung der Triglyceride</i></p> <p>Die Triglyceridkonzentration im Blut wird zur Erfassung von Veränderungen des Fettstoffwechsels herangezogen. Zum Teil werden bei Lipodystrophie-Patienten stark erhöhte Triglyceridkonzentrationen im Blut beobachtet. Die Senkung des Triglyceridspiegels im Blut stellt ein klinisches Ziel im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p>

Stellungnehmer: D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HbA1c und Triglyceride sind anerkannte Surrogatparameter bei der Führung von LD-Patienten. Insbesondere die Korrelation zwischen Triglyceriden und dem Risiko für das Auftreten akuter Pankreatitiden ist epidemiologisch hinreichend gesichert. Aufgrund der geringen Inzidenz und Prävalenz der LD lässt sich deren Bedeutung innerhalb des Kollektivs der Betroffenen aus methodischen Gründen nicht abschließend sichern.</p> <p>Gleichzeitig wird die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung auch bereits kurzfristig – und damit anders als bei Diabetes mellitus – patientenrelevante Vermeidungen von Komplikationen induzieren und relevante Ergebnisse wie die Verhinderung von Pankreatitiden hervorbringen.</p> <p>Somit bleibt festzuhalten, dass die Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie mit Metreleptin für LD-Patienten zweckmäßig und im Rahmen der praktischen Gegebenheiten anhand der relevanten Risikofaktoren HbA1c und Triglyceride im klinischen Alltag erfolgt. Dies sollte in der Nutzenbewertung des G-BA berücksichtigt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

- 1. Blüher, S. & Mantzoros, C. S. 2009. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*, 89, 991S-7S.
- 2. Garg, A. 2004. Acquired and inherited lipodystrophies. *The New England journal of medicine*, 350, 1220-34.
- 3. Handelsman, Y., Oral, E. A., Bloomgarden, Z. T., Brown, R. J., Chan, J. L., Einhorn, D., Garber, A. J., Garg, A., Garvey, W. T., Grunberger, G., Henry, R. R., Lavin, N., Tapiador, C. D. & Weyer, C. 2013. The clinical approach to the detection of lipodystrophy - an AACE consensus statement. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 19, 107-16.
- 4. Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W. & Scheidt-Nave, C. 2013. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 56, 668-77.
- 5. Brown, R. J., Araujo-Vilar, D., Cheung, P. T., Dunger, D., Garg, A., Jack, M., Mungai, L., Oral, E. A., Patni, N., Rother, K. I., von Schnurbein, J., Sorkina, E., Stanley, T., Vigouroux, C., Wabitsch, M., Williams, R. & Yorifuji, T. 2016. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 101, 4500-11.
- 6. Hussain, I. & Garg, A. 2016. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 45, 783-97.
- 7. Aegerion Pharmaceuticals Stand: Oktober 2018. Fachinformation - Myalepta® 3 mg/5,8 mg/11,3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
- 8. Miehle, K., von Schnurbein, J., Fasshauer, M., Stumvoll, M., Borck, G. & Wabitsch, M. 2017. Lipodystrophie-Erkrankungen. *Medizinische Genetik*, 29, 374-88.
- 9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes–Langfassung.

5.5 Stellungnahme Lipodystrophiezentrum des Universitätsklinikums Leipzig AöR (LCL)

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Metreleptin/Myalepta®
Stellungnahme von	Lipodystrophiezentrum des Universitätsklinikums Leipzig AöR (LCL)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Die Medizinische Klinik III - Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie des Universitätsklinikums Leipzig ist ein auf die Diagnose und Behandlung von Lipodystrophie (LD) spezialisiertes **Lipodystrophiezentrum des Universitätsklinikums Leipzig AöR (LCL)**, welches Metreleptin (Myalepta®) bereits seit über 8 Jahren erfolgreich für die Behandlung von Patienten mit LD einsetzt.

Krankheitsbild der LD

Die LD ist eine äußerst seltene Erkrankung, deren Ursprung entweder genetisch ist (auch bezeichnet als kongenitale oder familiäre LD) oder die im Verlauf des Lebens ohne erbliche Vorbelastung auftreten (sog. erworbene LD). Allen Formen der LD ist unabhängig von ihrer Ursache der Verlust von subkutanem Fettgewebe gemein. Hiervon kann der gesamte Körper betroffen sein – dann spricht man von einer generalisierten LD – oder nur in einigen Körperregionen auftreten; diese Ausprägung der LD wird als partielle LD bezeichnet. Somit ergeben sich prinzipiell vier wesentliche Formen der LD: kongenitale generalisierte LD, erworbene generalisierte LD, familiäre partielle LD sowie erworbene partielle LD [1; 2]. In unserer Klinik werden zurzeit 4 Patienten mit generalisierter LD und 12 Patienten mit partieller LD behandelt.

Da in unserer Klinik eine in Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung große Anzahl an LD-Patienten behandelt werden, sehen wir im klinischen Alltag, dass das Krankheitsbild der LD sehr heterogen ist. Das hinter der LD stehende komplexe Krankheitsgeschehen ist u. a. begründet im unterschiedlichen Ausmaß des subkutanen Fettgewebsverlustes bei Patienten mit partieller und generalisierter LD und den damit einhergehenden Auswirkungen auf den Leptin Spiegel. Alle LD-Patienten, unabhängig von der pathophysiologischen Einteilung, leiden an metabolischen Entgleisungen, die durch den Verlust des subkutanen Fettgewebes zustande kommen. Die Hauptsymptomatik der LD äußert sich in Form einer ausgeprägten Insulinresistenz, einer Hypertriglyzeridämie sowie einer ektopischen Einlagerung von Fett in verschiedene Organe wie z. B. der Niere und der Leber. Neben diesen metabolischen Entgleisungen wirkt sich der subkutane Fettgewebsverlust und der damit verbundene Leptinmangel nachteilig auf das hormonelle System aus [1; 2].

Die Stoffwechselanomalien führen außerdem zu kardiovaskulären Ereignissen. Des Weiteren kann es auch zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie einer Pankreatitis oder einer akuten Steatohepatitis kommen. Die ausgeprägte Folgesymptomatik zeigt sich sowohl bei Patienten mit generalisierter LD als auch bei Patienten mit partieller LD.

Aus medizinischer Sicht ist die LD eine sehr heterogene, progrediente Erkrankung, die letztendlich in einer Multimorbidität mündet, wie sie auch im Rahmen des Metabolischen Syndroms und des Typ-2-Diabetes zu sehen sein kann, bei der LD jedoch weit schwerwiegender ausgeprägt ist.

Diagnostik

Die Grundlage für die Diagnosestellung bilden Anamnese und klinische Untersuchung. Dafür ist die Unterscheidung, ob der subkutane Fettgewebsverlust partiell oder generalisiert auftritt, ein wichtiges Kriterium. Von essentieller Bedeutung ist für uns im klinischen Alltag die Labordiagnostik, um das Ausmaß der Erkrankung einschätzen und eine fundierte Entscheidung hinsichtlich möglicher Behandlungsoptionen treffen zu können.

Therapiemöglichkeiten und Therapieeffekte durch Myalepta®

Durch die Therapie mit Myalepta® ist nun ein Meilenstein für die LD-Patienten und diese sehr seltene Erkrankung erreicht worden. Bisher basierte die Therapie auf der Anwendung verschiedenster Wirkstoffe wie z. B. Metformin, Insulin, Statinen oder Fibraten, wobei die Auswahl in Abhängigkeit der vorliegenden Stoffwechsellentgleisungen und Komorbiditäten patientenindividuell erfolgte. Die klinische Wirkung dieser Therapien ist jedoch begrenzt und es handelt sich nur um eine symptomatische Behandlung. In Anbetracht der Komplexität der LD-Erkrankung und der damit assoziierten Komorbiditäten ist eine kausale Therapie einer rein symptomatischen Therapie vorzuziehen.

Die im Studienprogramm zu Myalepta® nachgewiesene Wirksamkeit ist für mich als Endokrinologe wichtig. Eine derartige Reduktion des HbA1C und der Triglyzeride konnten wir durch die bisherige symptomatische Therapie nicht erreichen. Durch die Therapie mit Myalepta® wird eine statistisch signifikante und patientenrelevante Reduktion des HbA1c von $\geq 2\%$ ($p \leq 0,001$) und der Triglyzeride von $\geq 30\%$ ($p \leq 0,001$) erreicht [2; 3]. Durch die Therapie mit Myalepta® kann eine Reduktion der Pankreatitiden, die mit einer Hypertriglyzeridämie assoziiert sind, erreicht werden.

Ein wesentlicher Vorteil ist neben der beeindruckenden Regulation und Verbesserung der metabolischen Auffälligkeiten der psychosoziale Therapieeffekt. Patienten mit LD leiden unter einem gesteigerten Hungergefühl und Verlangen nach Essen, woraus eine Hyperphagie resultiert. Dies führt in Kombination mit dem gesamten Krankheitsbild zu Einschränkungen des generellen Wohlbefindens sowie der Arbeitsfähigkeit. Unsere Patienten berichten, dass durch die Therapie mit Myalepta® das permanent vorhandene Hungergefühl und damit das Ausmaß der Hyperphagie drastisch reduziert wird [4; 5]. In unserem Zentrum konnten wir zeigen, dass durch Myalepta® zudem eine Volumenreduktion des fazialen Weichgewebes erreicht wird [6]. Das generelle Wohlbefinden unserer Patienten wird durch die Therapie mit Myalepta® gesteigert. Ein weiterer sehr positiver Effekt ist, dass bei weiblichen Patientinnen eine Verbesserung der reproduktiven Dysfunktion eintritt, wodurch auch für diese Patientinnen eine Familienplanung ermöglicht wird.

In unserem Lipodystrophiezentrums des Universitätsklinikums Leipzig AöR (LCL) haben wir zusammenfassend sehr gute klinische Erfahrungen mit der Behandlung mit Myalepta® gemacht, wodurch für unsere Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden konnte.

Literaturverzeichnis

1. Brown, R. J., Araujo-Vilar, D., Cheung, P. T., Dunger, D., Garg, A., Jack, M., Mungai, L., Oral, E. A., Patni, N., Rother, K. I., von Schnurbein, J., Sorkina, E., Stanley, T., Vigouroux, C., Wabitsch, M., Williams, R. & Yorifuji, T. 2016. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 101, 4500-11.
2. Miehle, K., von Schnurbein, J., Fasshauer, M., Stumvoll, M., Borck, G. & Wabitsch, M. 2017. Lipodystrophie-Erkrankungen. *medizinische genetik*, 29, 374-88.
3. Brown, R. J., Oral, E. A., Cochran, E., Araujo-Vilar, D., Savage, D. B., Long, A., Fine, G., Salinardi, T. & Gordon, P. 2018. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine*, 60, 479-89.

4. Puschel, J., Miehle, K., Muller, K., Villringer, A., Stumvoll, M., Fasshauer, M. & Schlogl, H. 2019. Beneficial effects of leptin substitution on impaired eating behavior in lipodystrophy are sustained beyond 150weeks of treatment. *Cytokine*, 113, 400-4.
5. Schlogl, H., Muller, K., Horstmann, A., Miehle, K., Puschel, J., Villringer, A., Pleger, B., Stumvoll, M. & Fasshauer, M. 2016. Leptin Substitution in Patients With Lipodystrophy: Neural Correlates for Long-term Success in the Normalization of Eating Behavior. *Diabetes*, 65, 2179-86.
6. Miehle, K., Stumvoll, M., Fasshauer, M. & Hierl, T. 2017. Facial soft tissue volume decreases during metreleptin treatment in patients with partial and generalized lipodystrophy. *Endocrine*, 58, 262-6.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Metreleptin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 12. Februar 2019

von 17.05 Uhr bis 18.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Aegerion Pharmaceuticals GmbH:**

Herr Dr. Kalden
Frau Loske
Frau Peper
Herr Dr. Volmer

Angemeldete Teilnehmer für die **D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V.:**

Herr Prof. Dr. Lorkowski
Herr Prof. Dr. März

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Angemeldeter **Einzel Sachverständiger:**

Herr Prof. Dr. Wabitsch

Beginn der Anhörung: 17.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, mittlerweile mit einstündiger Verspätung. Ich bitte um Verzeihung dafür, aber es war heute alles etwas schwierig. Wir sind im Verfahren der frühen Nutzenbewertung für Metreleptin, ein Orphan. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung unserer Fachberatung Medizin, also des G-BA, vom 2. Januar dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben der pharmazeutische Unternehmer Aegerion Pharmaceuticals GmbH, Herr Professor Dr. März von der D-AC-H-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der vfa, dann Herr Professor Dr. Wabitsch und das Universitäre Zentrum für Seltene Erkrankungen Leipzig, Herr Professor Dr. Michael Stumvoll.

Wir müssen zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Wir führen Wortprotokoll. Deshalb der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wenn Sie das Wort ergreifen, den Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft oder Institut nennen. Ich begrüße für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Kalden, Frau Loske, Frau Peper und Herr Dr. Volmer, Herr Professor Dr. März von D-A-CH – Herr Professor Dr. Lorkowski ist entschuldigt –, des Weiteren Herr Professor Dr. Wabitsch sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. Alle Anwesenden sind begrüßt.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, einleitend die wichtigsten Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, darzustellen. Danach werden wir dann in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Peper.

Frau Peper (Aegerion): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung zu Myalepta, der Leptin-Ersatztherapie mit dem Wirkstoff Metreleptin bei Lipodystrophie. Wir freuen uns, dass wir heute die Gelegenheit zu einem direkten Austausch haben. Ich bin die Geschäftsführerin von Aegerion Pharmaceuticals GmbH in Deutschland. Das Unternehmen hat sich spezialisiert auf neue Therapieentwicklungen im Bereich der Rare Diseases. In Deutschland sind wir vier Mitarbeiter, sodass zusammen mit meinem Kollegen Herrn Dr. Kalden 50 Prozent des gesamten Unternehmens hier sind. Wir würden uns das Eingangsstatement sehr gerne teilen, weil Herr Dr. Kalden den medizinischen Teil übernimmt. Begleitet, wie ja schon angesprochen, werden wir von Frau Loske und Herrn Tim Volmer von SmartStep, die uns bei der Nutzenbewertung unterstützt haben und diesbezüglich für Fragen zum Dossier gerne zur Verfügung stehen. Wenn Sie einverstanden sind, Herr Vorsitzender, würde ich gerne das Wort an meinen Kollegen Herrn Kalden übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. Bitte schön, Herr Kalden.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Mein Name ist Henner Kalden, ich bin Arzt und der Medizinische Direktor von Aegerion Pharmaceuticals. Ich möchte starten mit einer kurzen Einführung in das Krankheitsbild der Lipodystrophie, die bisherigen Therapiemöglichkeiten ansprechen und gerne die von Ihnen im Vorfeld aufgeworfenen Fragen zu unserem Produkt der Leptin-Ersatztherapie mit Myalepta beantworten.

Bei den Lipodystrophien handelt es sich um sehr seltene, aber eben auch schwerwiegende Störungen bzw. Fehlentwicklungen des Fettgewebes. Die Lipodystrophien lassen sich primär anhand der Ätiologie – je nachdem, ob genetisch oder erworben – und nach Ausbreitung und Ausmaß des Fettgewebsverlustes – generalisiert oder partiell – in vier Gruppen aufteilen. Ich darf an dieser Stelle aber betonen, dass die partielle Form nicht die kleine Schwester der generalisierten Form ist, sondern beide Formen der Lipodystrophie können potenziell lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisungen nach sich ziehen, die in ihrer klinischen Ausprägung sehr ähnlich sein können. Einige von Ihnen mögen denken, dass ein Mangel oder Verlust an subkutanem Fettgewebe, also Unterhautfettgewebe, nicht wirklich gefährlich klingt, und manch einer würde gerne auch etwas Unterhautfettgewebe abgeben, aber für die betroffenen Patienten ist dieser Unterhautfettverlust keinesfalls nur ein kosmetisches Problem. Dieses Gewebe ist nicht nur der Hauptspeicher für Energie in Form von Fett in unserem Körper, sondern auch ein endokrin aktives Organ. Das heißt, wenn es vermindert ist oder gar fehlt, dann fehlen wichtige Hormone, unter anderem das Sättigungshormon Leptin. Zusätzlich wird Fett bei Abwesenheit des Unterhautfettgewebes falsch abgelagert. Es kommt zu den sogenannten ektopischen Ablagerungen in Organen und auch in die Muskulatur. An diesen falschen Stellen führt es durch die Lipotoxizität früher oder später zu massiven Organschädigungen. Schwerwiegende und schwer therapierbare Stoffwechselstörungen bzw. Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Pankreatitiden, Fettlebererkrankungen, aber auch Herz-Nieren-Erkrankungen sowie Fertilitätsstörungen bei Frauen sind die Folge. Zusätzlich leiden diese Patienten oft an einem unersättlichen Hunger. Das ist für uns alle wahrscheinlich schwer zu verstehen, aber wenn man dieses Hormon nicht hat, hat man da natürlich eine konsekutive Hyperphagie. Das heißt, bei diesen Patienten dreht es sich den ganzen Tag um die Nahrungsaufnahme. Die Stoffwechselsituation wird dadurch natürlich weiter verschärft.

Aufgrund ihrer Seltenheit und auch der Heterogenität werden Lipodystrophie-Erkrankungen leider oft sehr spät diagnostiziert. Neben einer konsequenten ernährungsmedizinischen Betreuung der Patienten stand in der Vergangenheit die Therapie der Folgeerkrankungen, Diabetes und Fettstoffwechselstörung, im Vordergrund. Diese symptomatischen Therapieansätze waren für dieses Krankheitsbild in der Regel nicht ausreichend, weil es keine kausale Therapie ist. Mit Zulassung von Myalepta und der Einführung des Produktes in Deutschland steht den Patienten mit einer Lipodystrophie nun erstmalig eine kausale Therapieoption zur Verfügung, die den zugrundeliegenden Leptinmangel adressiert.

Wir haben mit der Stellungnahme Daten nachgereicht, welche belegen, dass nicht nur statistisch signifikante sowie klinisch relevante Verbesserungen des Zucker- und Fettstoffwechsels eintreten. Wir verstehen die Limitationen der einarmigen Studie dennoch. Die nachgereichten Daten, insbesondere zu den Pankreatitiden, verdeutlichen eindrucksvoll, dass diese dramatisch reduziert werden können und dass für Patienten die stark belastenden Symptome, wie eine Hyperphagie, signifikant reduziert werden. Auch die nachgereichten Daten zur Auswertung nach 36 Monaten belegen, dass eine Therapie mit Metreleptin für den Patienten gut verträglich ist. Es liegen insgesamt Langzeitdaten über einen Zeitraum von bis zu 14 Jahren vor, zudem sind mittlerweile mehr als 15 Patienten in Deutschland behandelt worden.

Wir sind nun sehr daran interessiert, weiter Daten systematisch zu sammeln, um das Krankheitsbild sowie auch die Effekte der Leptin-Ersatztherapie besser charakterisieren zu können. Die europäische Expertengruppe für Lipodystrophie, ECLip, European Consortium

of Lipodystrophy, hat bereits ein Register aufgesetzt, und es wird von unserer Seite angestrebt, dieses Register auch in Bezug auf die EMA-Auflage zu nutzen. Wir unterstützen, dass jeder Lipodystrophie-Patient in dieses Register eingeschlossen wird. Zudem soll eine Zweitmeinung zur Diagnosesicherung bei einem der nationalen Referenzzentren eingeholt werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Das bringt mich zu der ersten Frage. Sie haben ein eindrucksvolles Krankheitsbild geschildert. Wir sehen, dass eben Lipodystrophie-Patienten schwere Krankheitserscheinungen und dann eben auch Folgekomplikationen haben. Daraus resultiert natürlich, für mich jedenfalls, erkennbar eine beeinträchtigte Lebensqualität. Deshalb stellt sich mir die Frage: Wieso ist im Rahmen der Studie nichts zur Lebensqualität erhoben worden? Das wäre ja eigentlich naheliegend gewesen, weil dann vielleicht – jedenfalls mittelbar– Behandlungserfolge und Verbesserungen ableitbar gewesen wären. Das wäre eine Fragestellung, die mich, beantwortet vom pharmazeutischen Unternehmer, interessieren würde. – Bitte schön.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Wir haben investiert. Wir denken, dass diese Studie im Jahr 2000, das heißt die erste Pilotstudie zur Testung der Dosierung und auch der Verträglichkeit des Produktes, schon sehr früh gestartet ist. Es ist eine rein akademische Studie gewesen, das heißt, unter damaliger Betrachtung hat man, denke ich, wissenschaftlich die besten Tools mit den definierten Endpunkten gewählt. Wir können natürlich, basierend auf diesen Studien, auch Aussagen treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn wir über die Endpunkte sprechen, vielleicht die Frage an die Kliniker, weil das auch eine wesentliche Rolle spielt: Wir haben hier die Endpunkte Veränderung HbA1c und Triglyceride. Wie beurteilen die Kliniker die Patientenrelevanz dieser Endpunkte, die wir schon in tausend Beschlüssen hoch und runter dekliniert haben. Vor diesem Hintergrund ist das eine Fragestellung, die mich interessieren würde. – Wer möchte beginnen? – Herr Professor Wabitsch oder Herr Professor März?

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Einzelsachverständiger): Ich kann gerne beginnen. Ich bin auch derjenige, der sich um die Patienten am Anfang des Lebens kümmert, ohne dass es heißt, ich könnte die Frage nicht beantworten, die Sie gestellt haben. Von der Ausbildung her bin ich Kinder- und Jugendarzt, bin Kinderendokrinologe, Diabetologe. In Baden-Württemberg haben wir den Vorteil, dass wir schon Zentren für Seltene Erkrankungen haben, A-Zentren und B-Zentren, und es gibt auch ein Zentrum für Seltene Endokrine Erkrankungen, dem ich vorsitze. Dort gibt es eine Lipodystrophie-Sprechstunde, die jeden Freitag am Uniklinikum stattfindet, die ich leite. Dort sehen wir bundesweit Patienten. Wir sehen bei uns eher die Jüngeren, Kinder, aber auch Erwachsene. In Leipzig, woher Herr Professor Stumvoll stammt – er sollte hier sein, konnte aber nicht –, werden eher erwachsene Patienten gesehen. Das zum Rahmen und zu meiner Funktion.

Ich habe noch eine weitere Funktion. Herr Kalden hat von einem Register gesprochen. Es gibt ein Netzwerk in Europa, Lipodystrophie-Netzwerk. Dort ist seit zwei Jahren ein Register, ein europäisches Register, vorhanden. Daran beteiligen sich im Moment über 25 Zentren aus 15 Ländern. Wir geben Daten ein, dokumentieren Verläufe, auch von Patienten, die mit Metreleptin behandelt wurden. Selber war ich bei der NIH-Konsensuspapiererstellung 2016 beteiligt, wo wir Guidelines zur Diagnostik und Therapie der Patienten mit Lipodystrophie herausgegeben haben. Meine Aufgaben waren, die Endpunkte, die Sie jetzt gerade

angesprochen haben, zu untersuchen, Literatur zu recherchieren und festzustellen, wie es den Patienten geht und woran sie vielleicht auch sterben. HbA1c und Triglyceride sind nicht die Parameter, die den Patienten wirklich krankmachen; diese kann man laborchemisch sehr gut erheben, weil das Leptin darauf hervorragend wirkt.

Nehmen wir einmal einen Patienten mit einer Lipodystrophie. Von den Extremen lernen wir immer, von den anderen auch. Von der generalisierten Form lernt man meisten. Es gibt die partielle Form, und es gibt Formen von generalisiert stehend bis fast nicht auffällig. Hier gibt es eine ganze Bandbreite an klinischen Befunden.

Ein Beispiel für die generalisierte Form. Stellen Sie sich einmal eine junge Frau mit 20 Jahren vor, die zur Sprechstunde kommt. Sie ist körperlich schwach, sie hängt mit dem Kopf, sie hat depressive Gesichtszüge, ihr geht es schlecht, sie arbeitet nicht, sie sieht muskulär sportlich aus, hat kein Fettgewebe, man sieht die Venenzeichnungen, sieht die Haut, die Knochen. Die Haut ist meistens mit Xanthomen/Xanthelasma beladen, und sie hat eine ausgeprägte Acanthosis nigricans. Das ist meistens diese Dunkelverfärbung der Haut: am Hals, in den Achselhöhlen, sogar am Bauch. Wenn man dann die Anamnese erhebt, dann erzählt der Patient in der Regel, dass er früher schon Pankreatitiden hatte, die lebensbedrohlich waren, mehrfach Intensivbehandlung, Pankreatitis aufgrund der hohen Triglyceride. Oft weiß man dies vorher nicht, es wird erst über die Diagnose erkannt. Die Patienten haben im Alter von 20 Jahren einen Diabetes, immer. Der beginnt bei den generalisierten Formen schon vor der Pubertät, und der Insulinbedarf ist hoch. Sie haben also einen Diabetes, der vor allem mit einer Insulinresistenz gekennzeichnet ist. Der Diabetes ist kaum einstellbar. Er ist mit dem herkömmlichen Insulin und in Kombination mit Sensitizer schwierig einzustellen. Manchen gelingt es, mehr oder weniger. Dann haben die Patienten eine Leber, die sehr gealtert ist, die nicht nur mit Triglyceriden überladen ist, sondern verändert ist. Wenn man eine Biopsie machen würde, würde man Hinweise für eine NASH bis hin zur Fibrose oder Zirrhose finden. Die Bauchspeicheldrüse ist verändert, die Funktion ist eingeschränkt, was die Betazellen anbelangt, und das Herz-Kreislauf-System ist schwer belastet durch die Folgeerscheinungen der Triglyceridüberlagerungen in den Organen und auch in den Gefäßen. Der Körper altert sehr schnell. Ich würde sagen, die Patienten sind schwerkrank. Die Frauen sind infertil, sie haben keinen Zyklus mehr, weil Leptin auch die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse wesentlich steuert. Wenn es nicht da ist, haben sie keinen Zyklus mehr.

Das Hauptproblem ist nicht das Aussehen dieser Patienten allein. Natürlich, wenn sie vor dem Spiegel stehen, sagen sie: Ich sehe ja schrecklich aus. Das führt dazu, dass sie mit ihrem Körperbild nicht klarkommen. Das können wir auch nicht ändern. Man kann das fehlende Fettgewebe nicht wiederherstellen. Manche meinen, wenn sie zum Doktor kommen, könnte er ihnen helfen. Die Stoffwechselveränderungen, die ich jetzt geschildert habe, auch mit den Organschäden bis hin zur neurophysiologischen Veränderung, nicht nur die Hyperphagie, sondern auch die Depression, die Antriebsarmut, die Müdigkeit der Patienten, sind Ausdruck des Mangels am Hormon Leptin. Das kann man als Endokrinologe ganz einfach sehen: Leptin ist ein Hormon, das im Fettgewebe gebildet wird. Fettgewebe ist ein endokrines Organ, vergleichbar mit einem Schilddrüsenhormonmangel, wenn die Schilddrüse nicht angelegt ist oder durch eine Entzündung nicht mehr funktionsfähig ist oder die Betazelle kein Insulin mehr produziert. So ist ein Leptinmangel vorhanden, wenn das Fettgewebe nicht angelegt ist oder durch einen Autoimmunprozess verschwunden ist.

Wenn man dieses Leptin den Patienten als Ersatztherapie gibt, dann ändert sich dieses Krankheitsbild komplett bis auf die Tatsache, dass das Fettgewebe nicht wieder wächst; das bleibt verschwunden. Aber sie blühen auf, sie kriegen wieder körperliche Energiekraft, die Fettleber verbessert sich, je nachdem, in welchem Zustand die Leber verändert ist. Eines der ersten Zeichen im frühen Stadium ist, dass der Triglyceridgehalt der Leber – das kann man im Kernspin mit Spektrometrie ausmessen – abnimmt. Das ist schon nach drei Tagen dokumentierbar: Die Leber verliert an Fett, ebenso die Bauchspeicheldrüse, die Muskulatur, die Fettüberlagerung nimmt ab, die Insulinsensitivität nimmt wieder zu. Man kann die Patienten reduzieren, was die Insulintherapie angeht. Auch Nierenfunktionsstörungen, die vorhanden sind, verbessern sich wieder unter der Leptin-Therapie, und die Frauen bekommen ihren Zyklus wieder. Es sind vom Gefühl her wieder normale Frauen, haben wieder ihre Regel. Das alles in der Summe führt dazu, dass die Lebensqualität – natürlich, das haben Sie angesprochen: Lebensqualität; das ist unser Eindruck von den wenigen Patienten, die wir kennen – im Vergleich zu vorher eine ganz andere ist, wenn sie diese Behandlung bekommen.

Noch einmal: Wir führen eine Hormonersatztherapie durch, wir können die Fettgewebserkrankung nicht heilen, aber wir ersetzen das Hormon. Das hat wirklich durchschlagende eindrucksvolle Erfolge. Das weiß ich von unserem europäischen Netzwerk, von den vielen Fallberichten, ich weiß es von Herrn Stumvoll in Leipzig. Wir in Ulm haben – das muss ich dazusagen, dass es hier auch richtig verstanden wird – vor allem Kinder und junge Erwachsene mit Lipodystrophie in Behandlung. Wir haben seit Jahren drei Patienten mit einer generalisierten Lipodystrophie in Behandlung, die zur Therapie bisher leider noch keinen Zugang hatten. Ich habe aber über zehn Jahre Erfahrung mit Metreleptin bei der Krankheit, die kongenitaler Leptinmangel heißt. Diese Patienten haben normales Fettgewebe, können aber kein Leptin produzieren. Sie haben eine Mutation im Leptin-Gen, können kein Leptin in die Zirkulation abgeben. Seit über zehn Jahren habe ich durch die Behandlung mit diesem Medikament bei den Patienten Erfahrung gesammelt. Daher weiß ich um diese eindrucksvollen Ergebnisse.

Jetzt habe ich viel geredet, Sie haben aber alle zugehört. Ich habe den Eindruck, es war nicht zu langweilig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wabitsch. – Herr Professor März.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Ich bin Laborarzt mit Interesse an Fettstoffwechselstörungen, bin Lipidologe und interessiere mich auch sehr für Genetik, bin beschäftigt beim Labordienstleister SYNLAB und an der Universitätsmedizin in Mannheim. Ich bin zur Lipodystrophie gekommen durch die Diagnose einer Patientin, die unseren Rat suchte, und das war eine eindrucksvolle Begegnung: Es steht mir gegenüber eine 55-jährige Patientin, hager, asthenischer Habitus, also antriebsarm, sehr leise – sie ist eigentlich überall schon durchgereicht worden –, war intermittierend in der Fettstoffwechseltherapie, triglyceridsenkende Therapie mit Fenofibrat, hatte eine Insulinpumpe mit extrem hohem Insulinbedarf, war trotzdem nur leidlich gut eingestellt. Es hat Jahre gedauert, 30 Jahre, bis die Diagnose gestellt wurde. Sie hat auch alle Kinderwunschberatungen durchgemacht, war mit ihrem Mann da – ich erinnere mich gut –, hätte sehr gern Kinder gehabt, aber niemand wusste, woran es liegt, und war deswegen eigentlich mit sich fertig, muss man sagen. Das

war schon eine beeindruckende Begegnung. Ich habe mich dann intensiv auch mit Lipodystrophien befasst und den Fall gut aufgearbeitet, auch genetisch.

Um auf Ihre Frage einzugehen: Surrogatparameter. Ich will zuerst auf das HbA1c eingehen, weil HbA1c nicht direkt in der Kausalkette der Todesursachen bei Diabetikern liegt. Man weiß aus vielen Studien mit Antidiabetika, dass es vielleicht das HbA1c selbst gar nicht ist, was kausal für die schlechte Prognose der Patienten verantwortlich ist. Aber HbA1c ist gut messbar und reflektiert sehr gut den pathophysiologischen Prozess, der sowohl beim üblichen Diabetiker als auch beim Lipodystrophie-Patienten zugrunde liegt, nämlich die Insulinresistenz, die dadurch entsteht, dass bei der Lipodystrophie Muskulatur und Leber verfetten. Deswegen habe ich mit HbA1c ein praktisch leicht zugängliches Maß für den Schweregrad der Stoffwechsellage. Es ist in gewisser Weise eine Spitze des Eisberges für das, was biochemisch – Sie haben von Herrn Wabitsch gehört, dass es sehr komplex ist – zugrunde liegt. – So viel zum HbA1c. Ich würde sagen, dass HbA1c ein valider Parameter zur Abschätzung der Schwere der Stoffwechsellage bei diesen Patienten ist und einen therapeutischen Effekt auf das HbA1c eine Verbesserung der Stoffwechselsituation objektivierbar macht.

Der zweite Punkt, die Triglyceride, sind viel enger an der Pathophysiologie. Die Triglyceride, die bei diesen Patienten erhöht sind, sind die direkte Ursache der Pankreatitiden. Wir wissen aus epidemiologischen Erhebungen aus Dänemark, dass schon beginnend bei Triglyceridkonzentrationen von 250, 300 mg/dl das Pankreatitisrisiko ansteigt und dann in die Größenordnungen von 10-fach geht, wenn die Triglyceride bei 1.000 mg/dl sind. Wie funktioniert das pathophysiologisch? Wenn Sie hohe Triglyceride im Blut haben, dann werden diese Triglyceride auch spontan, also nicht nur durch Lipoprotein-lipasen, gespalten. Es gibt eine Spontanhydrolyse, und die Produkte der Triglyceridhydrolyse sind freie Fettsäuren. Freie Fettsäuren sind Seifen. Wenn Sie Seifen auf Zellen tun, dann lösen sich deren Membrane auf. Die Spontanhydrolyse findet hauptsächlich im Pankreas statt, wo sie zudem noch viel Lipaseaktivität haben, nämlich die Lipase, die dann die Nahrungsfette spalten sollen. Dort kommt es dann zur Lyse der Zellen. Das wiederum setzt Lipase frei, und das ganze Geschehen wird eher autokatalytisch in Gang gehalten. Deshalb gibt es diese Pankreatitiden bei den hohen Triglyceriden. Also: Triglyceride sind ein ganz direkter pathophysiologisch verantwortlicher Parameter bei diesen Patienten und bei anderen Patienten mit Hyperglyceridämie. Deshalb finde ich es eigentlich angemessen, dass man die Triglyceride hier zum Surrogatparameter macht, zumal man es sich auch von der Physiologie her erklären kann.

Ich kann eigentlich nur von dieser Patientin berichten, was auch die diagnostische Odyssee ganz gut beschreibt: Sie hat vor 30 Jahren schon einen Teil des Pankreas entfernt bekommen, also eine Pankreasteilreduktion. Kein Mensch weiß, warum das damals gemacht wurde. Ich habe die Arztbriefe studiert, aber naheliegend ist, dass das Pankreas damals schon so nekrotisch war, die Zellen also schon so zugrunde gegangen waren, dass man das herausnehmen musste. – So viel zur Dramatik des Krankheitsbildes und zum Wert der beiden Surrogatparameter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor März. – Herr Kalden, bitte.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Wenn Sie erlauben, eine kurze Ergänzung: Ich glaube, das Geschilderte hat noch einmal sehr eindrucksvoll belegt, wie heterogen, wie variabel sich das Krankheitsbild darstellt. Das wollte ich nur ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank für die Ausführungen. – Sie hatten ja gerade schon gesagt, dass die Patienten insulinresistent sind, dass sich der HbA1c-Wert auch mit hohen Insulindosen kaum verändern lässt. Wie sieht das denn mit den Triglyceriden aus? Sind die für andere Therapien zugänglich, oder lassen die sich nur durch das Leptin-Analogon behandeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor März.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Ich würde sagen, in der Gesamtschau dessen – jeder von uns hat nur ganz wenige Patienten –, was man aus der Literatur sieht: Ja, sie sind zugänglich für konventionelle Therapien, aber nicht vollständig. Es verbessert sich etwas, aber ich denke nicht, dass es möglich ist, ohne einen kausalen Ansatz die Triglyceride völlig zu normalisieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Kalden.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Das geht ja auch aus unserer Zulassung hervor. Das heißt, wir wissen um diese Variabilität, die große Heterogenität des Patientenkollektivs. Wenn Sie in die Indikation der Patienten mit partieller Lipodystrophie schauen, dann stellen sie fest, dass das die Patienten über zwölf Jahre sind, die mit Standardtherapien nicht ausreichend kontrollierbar waren. Also von daher: Ja, es gibt auch im Umkehrschluss Patienten, die mit Standardtherapien noch kontrollierbar sind.

Frau Bickel: Wir hätten noch eine Frage zum Sicherheitsprofil des Wirkstoffs. Können Sie etwas zu den Antikörpern und zum Lymphomaufreten sagen?

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Es ist so, dass bei einer jeglichen rekombinanten Therapieform die Antikörper tatsächlich auftreten, so auch bei der Metreleptin-Therapie. Wir haben mit 88 Prozent einen Antikörperspiegel wie in vergleichbaren Therapien gesehen. Wir sehen aber die Klinik nicht in Richtung einer neutralisierenden Aktivität. Um genau das noch einmal zu analysieren, sind wir angehalten, eine Immunogenitätsstudie aufzulegen. Das ist mit der EMA so abgestimmt. Wir werden dafür Sorge tragen, dass wir uns das noch einmal genau anschauen.

Ihre zweite Frage bezog sich dann auf die Lymphome. Da ist es so, dass wir insgesamt drei Patienten mit einem Lymphom in dieser kombinierten NIH-Studie gesehen haben. Zwei dieser Patienten hatten vor Einschluss in die Studie, also vor der Therapie mit Metreleptin, bereits hämatoonkologische Auffälligkeiten, die in Richtung einer Lymphomentwicklung gedeutet haben. Bei einem dritten Patienten, ein pädiatrischer Patient, war ein großzelliges Lymphom aufgetreten. Die Therapie mit Metreleptin wurde kurzfristig abgesetzt. Es konnte exzidiert werden, die Therapie wurde wieder gestartet, und der Patient ist – ohne Residuum, keinen weiteren Nachweis mehr auf ein Lymphom – heute noch am Leben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Ich habe eine Frage bezüglich der neutralisierenden Antikörper. Wenn diese aufträten: Wie würden sie auf das körpereigene Leptin wirken, was ja gegebenenfalls noch vorhanden ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kalden.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Wenn es neutralisierende Antikörper gibt, können die theoretisch natürlich auch das endogene Leptin neutralisieren. Daher ist es so wichtig, dass wir genau diese Dinge noch einmal analysieren; denn aus den heute vorliegenden Analysen können wir nicht klar eine Ableitung treffen. Wir hatten keine Klinik, selbst in den Fällen, in denen wir neutralisierende, positiv neutralisierende Antikörper bei Patienten feststellen konnten. Wir haben Patienten, die haben einen Wirkverlust. Das heißt, das ist das Erste, das darauf hinweisen kann. Aber noch einmal: Wir werden zusammen mit der europäischen Behörde ein Programm aufstellen, um dies abschließend klären zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es schon Konturen für ein solches Programm oder ein Zeitfenster – das ist für uns immer wichtig mit Blick auf eine mögliche Befristung –, oder sind Sie noch in den ersten Überlegungen? In den Zulassungen sagt man immer schon: In die Richtung muss es gehen, wir wollen soundso viele Patienten sehen, es dauert drei Jahre oder wer weiß was. – Ja, Herr Kalden, bitte.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Das ist in der Tat recht zügig geplant. Das heißt, wir sind angehalten, auch dort Ergebnisse in 2024 vorlegen zu können, und wir werden sicherlich auch, wenn es die Analyse zulässt, Ergebnisse vorab präsentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön; weil das ja doch eine zentrale Frage ist. – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich wollte nachfragen: Sie hatten am Anfang die Pankreatitis als vorausgehende Erkrankung erwähnt und dass Sie die 36-Monats-Daten nachgereicht haben. Könnten Sie noch einmal ausführen, wie Sie das miteinander verglichen haben und welches Ergebnis Sie darstellen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kalden, bitte. Ja, Sie kennen Ihr Produkt.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Ich hoffe doch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist nicht immer der Fall.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Gut. – Vielen Dank für die Frage. – Jetzt habe ich gerade mein Fädchen verloren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Pankreatitis und wie Sie das operationalisiert haben. Sehen Sie, das ist die diabolische Verwirrungsstrategie. Sie werden gelobt, und dann haben Sie die Frage nicht mehr im Kopf.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Im Rahmen dieser sogenannten NIH-Follow-up-Studie wurden die Patientenakten noch einmal retrospektiv angeschaut. Das wurde vom NIH auch durchgeführt. Bei dieser Analyse kam eindeutig heraus, dass eine Pankreatitis ein Jahr vor

Therapiestart deutlich häufiger vorkam als nach Einführen der Therapie. Das heißt, wir sehen dramatische Effekte auf das Entwickeln einer Pankreatitis unter Metreleptin.

Sie hatten auch nach den 36-Monats-Daten gefragt. Wir sind darauf aufmerksam gemacht worden, dass wir nur 12-Monats-Daten, wie es auch der Analyseplan der primären Studien hergibt, ausgewertet haben. Wir haben uns die Mühe gemacht, dort auch Langzeitdaten noch einmal anzuschauen. Da muss man natürlich aufpassen, da die Patientenzahl niedriger wird. Das heißt, wir haben dann noch 17 Patienten in der GL- und 7 Patienten in der PL-Gruppe, sodass es schwer wird, auch über Wirksamkeiten zu sprechen. Wir können aber sicherlich über die Verträglichkeit eine Aussage treffen, die weiterhin gegeben war. – Ich hoffe, Ihre Fragen damit beantwortet zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Bartmann, ja? – Dann habe ich jetzt Herrn Gehrman, dann Frau Hoffmann.

Herr Gehrman: Meine Frage bezieht sich noch einmal auf die Pankreatitis. Wir haben in den Studien sehr hohe Abbruchraten: 35,5 und 58,5 Prozent. Also auch bei der Pankreatitis ist dann nicht klar, ob die Abbrecher in dem entsprechenden Zeitraum nicht noch eine Pankreatitis entwickelt haben. Das wäre der eine Punkt. Generell sind die Abbruchraten für die Bewertung aller Endpunkte kritisch. Für den primären Endpunkt haben Sie LOCF-Imputationen verwendet. Das wäre der zweite Punkt. Hier ist mir auch nicht klar, ob das eine konservative Imputationsmethode ist. Es könnte ja sein, dass sich die Werte der Abbrecher bis zum Endpunkt, zwölf Monate oder später, noch verschlechtert hätten. Der dritte Punkt wäre noch: Sie haben in den Analysen Patienten ausgeschlossen, die vor sechs Monaten abgebrochen haben. Das könnten auch kritische Patienten sein, die sich eigentlich schlecht entwickelt hätten. All das scheint mir doch ziemlich verzerrt zu sein zugunsten der Behandlung. Wie kommentieren Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Das müsste jetzt ein Biometriker machen.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Man muss immer berücksichtigen: Es sind akademische Studien. Das heißt, wir haben hier primär ein hochwissenschaftliches Anliegen gehabt. Es gibt natürlich ein Ausschlusskriterium, auch Kriterien, wann man Patienten ausschließt. Wir haben einige Patienten auch während dieser Studie durch Compliance-Probleme verloren. Sie sprechen die hohen Abbruchraten an. Dabei ist bitte zu berücksichtigen, dass es eine Studie ist, die ja über 14 Jahre lief. Das heißt, wir haben bei einzelnen Patienten auch Daten über die Dauer von 14 Jahren. Da ist es natürlich nicht verwunderlich, dass aufgrund der Studienlänge wie auch aufgrund des schwerwiegenden Krankheitsbildes Gründe auftreten, die für einen Abbruch der Erkrankung sorgen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung dazu? – Herr Professor Wabitsch.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Einzelsachverständiger): Eine kurze Ergänzung. Wir kennen in Deutschland – wenn man überlegt, man würde eine neue Studie machen – nur fünf Patienten mit generalisierter Lipodystrophie. Vier davon werden in Leipzig behandelt. Sie sind im Erwachsenenalter. In Ulm haben wir drei Kinder oder junge Erwachsene. Das sind zusammen acht Patienten mit generalisierter Lipodystrophie. Wenn ich sie vor mir sehe, vielleicht auch ein paar schlecht eingestellte partielle, dann sind diese Patienten in ihrer

Adhärenz, dass sie wiederkommen und dass sie zu dem medizinische System wieder Vertrauen finden, weil sie schon so viele Erlebnisse hatten, schwierig. Die haben eine ganz schlechte Compliance, Adhärenz, in Bezug auf die Klinik. Jetzt muss man generell sagen, das ist wahrscheinlich Teil der Erkrankung. Wir haben den Eindruck, wenn sie unter Leptin sind, wird es besser, aber ich kann nur mutmaßen, dass das mit eine Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor März noch ergänzend.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Ich habe eine kleine Rückfrage an Herrn Gehrman. Sie postulieren, dass die abgebrochenen Patienten mehr Pankreatitiden gehabt haben könnten. Das halte ich für plausibel, denn wenn ich von der Therapie weg bin, die wirksam ist, dann bekomme ich natürlich auch mehr Komplikationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gehrman, bitte.

Herr Gehrman: Das habe ich jetzt nicht ganz verstanden.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Sie haben ein Studienkollektiv, Sie haben hundert Leute. Davon brechen 50 ab, weil sie nichtcompliant sind. Davon bekommen 25 eine Pankreatitis. Bei denen, die weitermachen, bekommt nur einer eine Pankreatitis. Es ist doch logisch, dass die, die abgebrochen haben, weil sie die wirksame Therapie nicht mehr haben, dann ein Problem bekommen.

Herr Gehrman: Okay, jetzt habe ich es verstanden. – Es geht ja eigentlich darum, Patienten nach ITT – sie sollen ja die Therapie bekommen – zu beurteilen. Wenn sie abbrechen, dann ist das ein Therapiemisserfolg; das muss man durchaus festhalten.

Noch ein anderer Punkt. Sie haben von 14 Jahren gesprochen. Bei so einem langen Zeitraum wären 50 Prozent nicht ganz so schlimm. Aber bei der Auswertung für HbA1c und Blutzucker liegt die 36-Monats-Analyse zugrunde, die ist nun nicht ganz so lang. Hier sind nur noch 24 von 107 Patienten ausgewertet worden. Das ist wirklich sehr wenig, und man kann eigentlich gar nicht mehr abschätzen, welcher Effekt bei den anderen Patienten gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kalden.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass wir im Jahr 2014 das Produkt in den USA hatten. Das heißt, es gibt auch Patienten, die sich dann aus der Studie herausbewegt haben. Wir hatten ursprünglich auch einen Patienten aus Deutschland, der in der Primärstudie enthalten war. Diese Patienten konnten dann entweder in Europa oder aber in den USA durch das kommerziell verfügbare Produkt direkt weiter betreut werden. Das heißt, ich sehe es nicht als eine hohe Abbruchrate an. Wenn ich mir das Krankheitsbild anschau, wenn ich auf die Länge der Studie schau, dann sind das Daten, die aus meiner Sicht vertretbar sind, vor allem, wenn wir auch auf die Gründe des Abbruchs schau: Es sind durch den Arzt gegebene oder durch den Patienten gegebene Gründe, aber nur wirklich vereinzelt unerwünschte Ereignisse, die hier dafür gesorgt haben, dass ein Abbruch erfolgte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hoffmann.

Frau Hoffmann: Wir würden um eine Klarstellung bitten. Im Rahmen der Datennachreichung liefern Sie Daten zu verschiedenen Endpunkten und beziehen sich immer auf die NIH-Follow-up-Studie. Diese ist – Sie sagen NIH-Studie –, ich sage einmal, eine Extensionsstudie. Sie beziehen sich auf Baseline, also ein Vorher-Nachher-Vergleich. Was meinen Sie denn mit „Baseline“? Ist damit die Baseline der pivotalen Studie NIH gemeint oder der NIH-Follow-up? Das ist ganz wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske, bitte.

Frau Loske (Aegerion): Für die 107 Patienten, die schon in der NIH-Studie waren, ist die Baseline zu Beginn der pivotalen Studie gemeint ist. Es sind noch fünf neue Patienten, die an NIH behandelt wurden, dazugekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Hoffmann? – Gut. – Herr Bartmann, bitte.

Herr Dr. Bartmann: Ich habe noch eine Frage zu den Endpunkten. Es ist hier aufgrund des einarmigen Designs schwer zu beurteilen. Es ist schwierig, die Effekte, die an den Triglyceriden, HbA1c, gemessen worden sind, sozusagen dem Produkt zuzuordnen als Effekt, weil auch Begleittherapien eine Rolle spielen, also das, was der Patient sowieso erhält, Bewegungstherapie, Diät. Die Frage richtet sich in erster Linie an die Kliniker: Könnten Sie sagen, dass die Effekte in dem Maße, wie sie hier gemessen worden sind, sicher nicht aufgrund dieser Begleittherapien zustande gekommen sind; denn danach bemisst sich ja auch ein möglicher Zusatznutzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor März.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Gut, wenn Sie mich schon aufrufen, werde ich mich dem nicht entziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich habe gesehen, Sie haben sich bewegt. Wer sich zuerst bewegt, wird aufgerufen, ganz einfach.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Sie haben völlig Recht. – Was Sie im Vorher-Nachher-Vergleich sehen, ist die Summe aller therapeutischen Bemühungen. Ich glaube, es wäre unethisch, zu sagen: Jetzt testen wir einmal den Effekt von Metreleptin, wir haben auch andere Sachen im Köcher, das ist mein Besteck. Das geht so natürlich nicht. Das heißt, man muss schon – vor allem, wenn man eine Studie macht, die sehr praxisnah ist und nah an der klinischen Realität ist – das gesamte Armamentarium aufbieten. Also das, was man da sieht, ist die Summe aller Effekte. Es ist extrem schwer, aufgrund der Heterogenität der Krankheitsbilder und – wenn Sie die Triglyceride nehmen – der starken Fluktuation der Triglyceridwerte, die wir immer wieder sehen, Einzeleffekte zu isolieren. Nein, das sagt einfach aus, dass, was auch in der Zulassung steht, Metreleptin zusätzlich zu Diät und konventioneller Therapie indiziert ist. Ich möchte noch einmal betonen: To the best of my knowledge und aufgrund der Sichtung aller Literaturdaten glaube ich, dass diese Kombination eine optimale Therapie gewährleistet; denn das Einzige, was man kausal hat, ist, das fehlende Leptin zu substituieren. Alles andere ist eine rein symptomatische Herumschrauberei an den metabolischen Phänotypen. Es muss uns klar sein, wenn man sagt: Ich habe hier eine Krankheit, und die ist ein bestimmtes Problem. Dieses Problem rührt

von der Leptindefizienz her. Das kann ich optimal dadurch therapieren, indem ich an der Pathophysiologie angreife, und nicht irgendwo, wo man auch Triglyceride senken kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wabitsch.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Einzelsachverständiger): Diese Frage ist berechtigt und die muss auch so klar wie möglich geklärt werden, sonst gibt es Missverständnisse. Herr Bartmann, die Frage ist richtig gestellt. Aber ich denke, wenn man die Studien liest, muss man folgende Dinge betrachten. Erstens sind sie am NIH durchgeführt worden. Phillip Gordon und Rebecca Brown – ich kenne sie persönlich und auch die Arbeitsgruppe dort – sind Wissenschaftler, die nach harten wissenschaftlichen Kriterien arbeiten und Dinge publizieren, die auch nachprüfbar sind. Die Papers, die es dazu gibt, zeigen ja nicht nur, dass sie im Verlauf einen deutlichen Effekt haben in der Gruppe mit Metreleptin, die dann noch da war, sondern auch, dass die Medikamente, die eingesetzt werden, um die Folgeerkrankungen symptomatisch zu behandeln, alle reduziert werden konnten: Es konnte Insulin reduziert werden, es konnten Lipidsenker reduziert werden. Es war nicht so, dass die anderen Medikamente beibehalten wurden oder in der Dosis noch gesteigert wurden, sondern sie konnten reduziert werden. Zur Diät muss man ganz klar sagen – wir haben jedes Jahr unsere Treffen –: Es gibt überhaupt keinen Hinweis, dass die Diät, die wir dem Patienten anraten, irgendeinen Effekt auf die Stoffwechselfparameter hat. Sie können den Patienten kohlenhydratarm ernähren, fettarm ernähren, Sie können ihn sich bewegen lassen, drei, vier Stunden am Tag. Wir haben überhaupt keinen Hinweis, dass es irgendetwas bringt. Das muss man sagen aufgrund der Daten der eigenen Patienten, die wir haben. Das ist nirgendwo publiziert, das ist auch schwer, weil es so wenige Patienten sind.

Zur Frage, die Sie stellen – das ist auch angeklungen –: Wir haben eine sehr seltene Erkrankung, und wir kommen mit den klassischen wissenschaftlichen Studien, die wir möchten, an unsere Grenzen. Aber die Einzelfälle, Fallberichte und die Verläufe, die wir sehen, sind so eindeutig, dass wir als Kliniker keinen Zweifel an dem klaren Effekt von Metreleptin haben. Eine Arbeit, die nicht im Dossier ist und auch nirgends in unseren Ausführungen, ist relativ frisch erschienen, in der zweiten Jahreshälfte des letzten Jahres von der NIH-Arbeitsgruppe „Metreleptin-mediated improvements in insulin sensitivity“. Da wurde kontrolliert untersucht. Mit und ohne Metreleptin überlappen Patienten. Bei denjenigen, die schon behandelt wurden, wurde das Medikament abgesetzt. Neue Patienten, die noch nicht behandelt wurden, bekamen das Medikament. Es konnte gezeigt werden, dass Metreleptin eine periphere Wirkung hat auf die Insulinsensitivität, auf die Triglyceride, unabhängig von den Medikamenten, unabhängig von der Diät, on/off geschaltet, im Vergleich auch unabhängig von der antihyperphagen Wirkung, die Patienten hatten die gleiche Diät, kontrolliert, in-patient, also waren im Krankenhaus während der Zeit. Das ist eigentlich der Beweis. *The Journal of Clinical Investigation*, August 2018, Rebecca Brown und Mitarbeiter, würde ich gerne zu Protokoll geben. Es ist der Beweis zur Wirksamkeit des Metreleptin auf den Stoffwechsel direkt, unabhängig von Lipidsenkern und allem, was auch vorher diskutiert wurde. Mit einem Lipidsenker bekommen Sie die Triglyceride nicht herunter, das geht nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich würde gern die Frage, die Herr Bartmann gestellt hat, noch einmal etwas deutlicher formulieren, weil ich denke, dass sie in letzter Konsequenz bisher so nicht

beantwortet worden ist. Würden Sie aus Ihrer klinischen Erfahrung mit diesen Patienten bei diesem Patientenkollektiv, das hier in der Studie untersucht wurde, für das Metreleptin zugelassen ist, unter einer Standardbehandlung ohne Metreleptin Effekte erwarten, die bezüglich der Laborparameter, insbesondere HbA1c und Tri-glyceride, als auch bezüglich der klinischen Parameter – als Beispiel die Pankreatitis; im Jahr vor Therapiebeginn hatten 44 eine, und danach gab es nur noch einen Patienten, der unter der Therapie eine Pankreatitis-Episode hatte –, annähernd in der Größenordnung liegen? Zeigen die Effekte gegenüber der Baseline eine Verbesserung? Liegt die in einer Größenordnung, die man unter Umständen auch erwarten könnte bei einer gut laufenden Standardtherapie ohne Metreleptin Add-on, oder ist das weit außerhalb dessen, was man erwarten würde? Aus Ihrer klinischen Erfahrung, natürlich mit allen Einschränkungen.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Einzelsachverständiger): Soll ich einmal anfangen, Herr März? – Ich muss ganz ehrlich sagen, dass die eigene Erfahrung ganz begrenzt ist. Wir haben elf Patienten in Ulm, die wir mit kongenitalem Leptinmangel behandeln, wo wir die gleichen Effekte sehen. Es sind vier Patienten mit generalisierter Lipodystrophie in Leipzig – Herrn Stumvoll habe ich gestern noch einmal dazu befragt – und weitere zwölf mit partieller Lipodystrophie. Das sind die Patienten, die wir in Deutschland haben. Wir beziehen uns bei all diesen Diskussionen auf unser europäisches Netzwerk, auf die Erfahrung, die wir in 25 Zentren haben, und auf die NIH-Daten. Aus klinischer Beurteilung heraus ein klares Ja: Das Metreleptin hat diesen Effekt, und es gibt keine Diät, die an der Stoffwechselveränderung irgendetwas macht. Ich kann mit Lipidsenkern marginale Effekte auf die Triglyceride erreichen, ich kann mit hohen Insulindosen, 200 Einheiten/Tag versuchen, den Diabetes in den Griff zu bekommen – das gelingt auch bei manchen –, aber spritzen Sie einmal einem Patienten, der kein Unterhautfettgewebe hat, 200 Einheiten Insulin am Tag. Das ist wirklich schwierig, auch bezüglich der Applikation und der anschließenden Wirksamkeit. Es gibt für mich keine Diskussion. Metreleptin, Ersatz von Leptin, das Hormon, bei dem der Mangel da ist, hat eindeutige Effekte auf den Stoffwechsel, die wir mit nichts anderem reproduzieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr März.

Herr Prof. Dr. März (D-A-CH): Vielleicht dazu noch eine Bemerkung. Die klinische Manifestation der Lipodystrophien ist extrem heterogen. Das haben wir schon festgestellt; ich überblicke eine Patientin. Ich kann mir durchaus vorstellen, dass man mit konventionellen Maßnahmen, beispielsweise antidiabetischer Therapie, Insulin, Lipidsenkern, den einen oder anderen Fall tatsächlich unter Kontrolle bekommt bezüglich der Stoffwechselfparameter. Dann muss man natürlich überlegen: Bekommt man die Hyperphagie eingedämmt, die sicherlich nicht schön für den Patienten ist? Sollte man das alles so hinbekommen, dann wird kein vernünftiger Arzt zusätzlich zu Metreleptin greifen. Wenn er es aber so nicht hinbekommt, dann sollte er zu Metreleptin greifen. Meiner Meinung nach sollte er sogar früh zu Metreleptin greifen, um die Insulindosis nicht auf 200 Einheiten pro Tag ansteigen zu lassen, denn auch Insulin hat inhärentes Gefahrenpotenzial. Ich würde, wenn ich mit einer niedrigen Insulindosis nicht hinkomme, nicht immer nur Insulin weiter steigern bis zur Insulinpumpe, wie bei unserer Patientin, die ich diagnostiziert habe. Man kann das nicht schematisieren, sondern hier muss man medizinische Vernunft walten lassen und individuell vorgehen, gerade aufgrund der Heterogenität der Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kalden.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Noch einmal zusätzlich – auch zu dem einarmigen Studiendesign –: Das ist uns natürlich bewusst, aber es ist ebenfalls klar und auch von der europäischen Zulassungsbehörde so gesehen worden, dass es unethisch gewesen wäre, nach der so positiven Dosisescalationsstudie, das heißt dem ersten Teil der NIC-Studie, einen zweiten Arm zu integrieren, weil die Effekte so dramatisch positiv waren. Daher hat man sich dazu entschieden, das so weiterzumachen, und das ist auch in der Zulassung so eingeflossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch einmal eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sind diese Patienten, die von Herrn Professor Wabitsch und von Herrn Professor März als Patienten beschrieben wurden, deren Krankheit man mit herkömmlichen Maßnahmen nicht in den Griff bekommt, für die Metreleptin indiziert ist, die Patienten, die in Ihrer Zulassungsstudie untersucht wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kalden.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Na ja, dazu muss ich natürlich sagen, dass ich die Patienten nicht kenne. Von daher wird es für mich schwer sein, einordnen zu können, ob es genau diese Population ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es sind so wenige, die müssten Sie doch kennen.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Als pharmazeutischer Unternehmer hat man natürlich auch einen gewissen Abstand zu halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar, das war auch nicht ernst gemeint. – Aber ich habe eben etwas gehört zur Voraussetzung vorangegangener Therapieescalation bis zu einem bestimmten Punkt. Wie weit ist diese Therapieescalation, also klassische Therapieoption, gegangen, bevor sie in die Studie kam?

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Jetzt auf die NIH-Studie bezogen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Gut. Sie sind damals sehr früh in diese Studie eingeschlossen worden, und zwar vor dem Hintergrund, dass man mit Metreleptin erstmalig einen kausalen Therapieansatz hatte. Man wollte zunächst sozusagen die Verträglichkeit und Anwendung an Patienten prüfen. Noch einmal: Es ist eine akademische Studie. Von daher war sie genau so aufgebaut, wie sie sich jetzt auch dargestellt hat, mit allen Vor- und auch Nachteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske.

Frau Loske (Aegerion): Nur ergänzend zu dem, was Herr Kalden gerade schon ausgeführt hat: Wir hatten in der NIH-Studie auch gewisse Voraussetzungen bezüglich der Einschlusskriterien. So war zum Beispiel Voraussetzung, dass Patienten mindestens eine metabolische Auffälligkeit zeigen mussten, zum Beispiel einen Diabetes mellitus, im

Insulinspiegel nüchtern über 30 Mikroeinheiten/ml oder schon eine Hypertriglyceridämie. Es waren Patienten, die gewisse metabolische Auffälligkeiten aufgewiesen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wabitsch.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Einzelsachverständiger): Noch einmal zu der Frage von Frau Müller. Frau Müller, mit Ihrer Frage werfen Sie mir als Kinderarzt einen Ball zu, wenn Sie fragen, ob es denn nicht andere Möglichkeiten gibt, die Patienten zu behandeln. Ich würde aufgrund meiner Erfahrung mit den Kindern mit kongenitalem Leptinmangel, die ich primär mit einer Leptin-Ersatztherapie behandle und bei denen ich wunderbare Erfolge sehe, jedes Kind, das eine generalisierte Lipodystrophie hat und kein Leptin produzieren kann, aufgrund dessen, dass ich weiß, was Leptin macht, primär mit Leptin behandeln wollen. Ich würde dem Kind keinen Lipidsenker primär geben und auch kein Insulin, weil das Kind einen Mangel an einem körpereigenen Hormon hat. Das kann ich ersetzen. Dann würde ich als Pädiater, auch aus ethischen Gründen, dieses Hormon ersetzen, und nicht anfangen, irgendwelche indirekten Wirkungen zu erzielen mit anderen Medikamenten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, klären Sie es.

Frau Dr. Müller: Weil es die Option noch nicht gab, um es so auszudrücken. Wie ging es den Patienten unter der maximal möglichen konventionellen Therapie Ihrer Erfahrung nach? Wurden irgendwelche Effekte erreicht, sowohl bezüglich Laborparameter als auch bezüglich der Klinik, die sich annähernd in dieser Größenordnung bewegten, bevor man die Option hatte?

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Einzelsachverständiger): Danke. – Ich habe es nur als Ball genommen in dem anderen Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben jetzt keine Sportstunde, Entschuldigung.

Herr Prof. Dr. Wabitsch (Einzelsachverständiger): Um darauf zu antworten: Bei den partiellen Lipodystrophien wird immer wieder gesagt, dass man mit Antidiabetika, mit Lipidsenkern bis zu einem gewissen Stadium erst einmal gute Effekte erreicht; bei der generalisierten Lipodystrophie wirklich nur am Anfang, und dann entgleist diese Erkrankung. Das ist, glaube ich, so festzuhalten. Bei den partiellen Lipodystrophien gibt es sicher Patienten, die bis zu ihrem Lebensende mit Antidiabetika und Lipidsenkern gut behandelbar sind. Bei den partiellen Lipodystrophien stellt sich die Frage nach einer Metreleptin-Therapie nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kalden.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Auch hier noch einmal ergänzend: Unsere Indikation für die partielle Lipodystrophie bezieht sich auf die Patienten ab zwölf Jahre, die unter Standardtherapie nicht einstellbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war also die Entgleisung. Okay. – Dann haben wir es. Ich schaue einmal in die Runde. – Keiner mehr? – Wer möchte kurz zusammenfassen? – pU, wenn Sie möchten? Herr Kalden, wir haben uns aneinander gewöhnt.

Herr Dr. Kalden (Aegerion): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ein großes Dankeschön für Ihr Interesse primär an dem Krankheitsbild der Lipodystrophie und für die vielen Fragen zu der Leptin-Ersatztherapie, der ersten kausalen Therapie, die jetzt die Folgen des Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie adressieren kann und welche die dramatischen Effekte bezüglich der Pankreatitiden aufgezeigt hat, auch eine deutliche Verbesserung der Hyperphagie. Unser Ziel ist es, dass alle in Deutschland behandelten Patienten im ECLip-Register aufgenommen werden. Damit gehen wir davon aus, dass wir den in jüngster Vergangenheit vom G-BA formulierten Anforderungen in besonderer Weise bereits gerecht werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie a) so lange gewartet haben, b) jetzt auch noch so viel Zeit hatten. Es war spannend, das Thema ein bisschen tiefer zu diskutieren. Wir werden natürlich daraus unsere Schlussfolgerungen für die Bewertung ziehen. Damit ist diese Anhörung mit Dank an Sie, mit Dank an alle, die noch hier sind, beendet.

Schluss der Anhörung: 18:05 Uhr