

# 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 Stoffwechsellentgleisungen 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, weitere 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/Xantheleasmen 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 angeht, 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 Fettstoffwechselltherapie, 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 Stoffwechsellentgleisung. 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 Stoffwechsellentgleisung bei diesen Patienten ist und einen therapeutischer Effekt auf das HbA1c eine Verbesserung der Stoffwechsellentgleisung 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 Lipoproteinlipasen, 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 auftreten: 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 schauen: 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 Triglyceride, 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 Therapieeskalation bis zu einem bestimmten Punkt. Wie weit ist diese Therapieeskalation, 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