

Metreleptin

Beschluss vom: 22. März 2019
In Kraft getreten am: 22. März 2019
BAnz AT 24.04.2019 B1

gültig bis: unbefristet

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: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 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.		

¹ 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 Knochenerkrankungen	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 Studienvisite, 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