

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Metreleptin (Myalepta<sup>®</sup>)*

Aegerion Pharmaceuticals GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte.....	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-17: Empfohlene Dosis für Metreleptin .....	21

## **Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGL	Acquired Generalized Lipodystrophy (Erworbene generalisierte Lipodystrophie)
APL	Acquired Partial Lipodystrophy (Erworbene partielle Lipodystrophie)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CGL	Congenital Generalized Lipodystrophy (Kongenitale generalisierte Lipodystrophie)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FPLD	Familial Partial Lipodystrophy (Familiäre partielle Lipodystrophie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GL	Generalisierte Lipodystrophie
HbA1c	Glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
KI	Konfidenzintervall
LD	Lipodystrophie
MW	Mittelwert
NIH	National Institute of Health
OD	Orphan Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens)
PL	Partielle Lipodystrophie
RMP	Risikomanagement-Plan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Aegerion Pharmaceuticals GmbH
<b>Anschrift:</b>	Maximilianstraße 35A 80539 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Martina Peper
<b>Position:</b>	Head of DACH, CEE & Middle East
<b>Adresse:</b>	Maximilianstraße 35A 80539 München
<b>Telefon:</b>	+49 170 5657115
<b>Fax:</b>	+49 89 2421 8200
<b>E-Mail:</b>	martina.peper@aegerion.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Aegerion Pharmaceuticals B.V.
<b>Anschrift:</b>	Atrium Building 8th Floor Strawinskylaan 3127 1077 ZX Amsterdam Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Metreleptin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Myalepta®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A16AA07</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Metreleptin ist das erste rekombinante humane Leptin-Analogon, welches bei Leptinmangel zur Substitution bei angeborener oder erworbener generalisierter sowie bei familiärer oder erworbener partieller Lipodystrophie (LD) angewendet werden kann. Metreleptin, das in *E. coli* produziert wird, ist eine nicht-glykosylierte Variante des humanen Leptins, welches an seinem N-Terminus die Aminosäure Methionin trägt.

Ein Leptinmangel wird durch das vollständige oder partielle Fehlen von subkutanem Fettgewebe verursacht, welches das Hauptcharakteristikum der LD darstellt. Leptin wird von den Fettzellen exprimiert und produziert. Es steuert im zentralen Nervensystem den Energiehaushalt, die Appetitregulation sowie neuro-endokrine Funktionen. In der Peripherie fördert Leptin die Bereitstellung von Glucose durch die Muskulatur unter Senkung der Gluconeogenese in der Leber und im Fettgewebe. Leptinrezeptoren befinden sich sowohl im zentralen Nervensystem, als auch in der Peripherie – hier v. a. in der Leber, im Fettgewebe und den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse. Die Wirkung von Metreleptin wird nach Bindung an den Leptinrezeptor vermittelt, entsprechend der Wirkung des humanen Leptins.

Durch den Leptinmangel und die ektopischen Fetteinlagerungen kommt es bei LD-Patienten zu metabolischen Entgleisungen im Glucose-, Fett- und Hormonstoffwechsel mit schwerwiegenden Komplikationen (Hypertriglyceridämie, Insulinresistenz, Diabetes mellitus und ovariale Dysfunktion). Metreleptin ist der erste Wirkstoff, der bei LD den durch den subkutanen Fettgewebsverlust entstandenen Leptinmangel ausgleichen kann.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Myalepta<sup>®</sup> ist eine Leptin-Ersatztherapie, die in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie (LD) eingesetzt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit bestätigter angeborener generalisierter LD (<i>Berardinelli-Seip-Syndrom</i>) oder erworbener generalisierter LD (<i>Lawrence-Syndrom</i>) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren</li> <li>• mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller LD (<i>Barraquer-Simons-Syndrom</i>) bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte.</li> </ul>	30.07.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Es handelt sich bei Metreleptin um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drug“, OD). Der Status OD wurde durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) für alle vier Krankheitsausprägungen – angeborene generalisierte LD, erworbene generalisierte LD, familiäre partielle LD, erworbene partielle LD – der oben aufgeführten Indikation am 17.07.2012 erteilt und am 30.07.2018 durch das COMP bestätigt. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von OD und damit auch von Metreleptin bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Evidenz für den Nachweis der klinisch relevanten Wirksamkeit von Metreleptin beruht auf den zulassungsrelevanten Studien sowie den ergänzend vorgelegten Daten.

Als Basis der Bewertung des Zusatznutzens dient die bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vorgelegte Studie NIH 991265/20010769 als primäre Datenquelle. Die Daten der Studie FHA101 wurden sowohl bei der EMA als auch im vorgelegten Dossier unterstützend herangezogen. Zusätzlich wird weitere Evidenz aus Nachbeobachtunguntersuchungen am National Institute of Health (NIH) und einem Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe vorgelegt. Aus systematischen Recherchen identifizierte Ergebnisse für eine Metreleptin-Behandlung bei bestehender LD wurden ergänzend dargestellt.

Aus der Gesamtbetrachtung der Studie NIH 991265/20010769 ergibt sich eine signifikante und klinisch relevante Abnahme des HbA1c und der Triglyceride nach 12 Monaten bei Patienten mit generalisierter Lipodystrophie (GL) sowie mit partieller Lipodystrophie (PL). Es zeigt sich außerdem eine Abnahme des Blutzuckers nach 12 Monaten mit signifikantem Ausmaß in der GL-Population.

Weitere Details zum Ausmaß des Zusatznutzen sowie zu den Effektschätzern sind in Tabelle 1-8 dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte

Dimension Endpunkt	Ergebnis GL gesamt	Ergebnis PL gesamt	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
<b>Mortalität: Todesfälle, n/N (%)</b>			
NIH 991265/20010769	3/66 (4,5)	1/41 (2,4)	-
<b>Morbidität: Tatsächliche Veränderung des HbA1c (%) und prozentuale Veränderung der Triglyceride<sup>a</sup> (%), n/N; MW (SD); [95 %-KI]; p-Wert<sup>b</sup></b>			
NIH 991265/20010769	<u>HbA1c:</u> 59/62 -2,2 (2,15) [-2,7; -1,6] < 0,001 <u>Triglyceride:</u> 57/62 -32,1 (71,28) [-51,0; -13,2] 0,001	<u>HbA1c:</u> 37/40 -0,6 (1,21) [-1,0; 0,2] 0,005 <u>Triglyceride:</u> 37/40 11,3 (201,21) [-55,8; 78,4] 0,734 <u>Triglyceride (ohne Ausreißer):</u> 36/39 -20,8 (47,93) [-31,1; -4,6] 0,013	Signifikante und klinisch relevante Abnahme des HbA1c und der Triglyceride in beiden Populationen = geringer Zusatznutzen
<b>Morbidität: Prozentuale Veränderung des Blutzuckers<sup>a</sup> (%), n/N; MW (SD); [95 %-KI]; p-Wert<sup>b</sup></b>			
NIH 991265/20010769	59/62 -19,7 (37,21) [-29,4; -10,0] < 0,001	37/40 -6,1 (29,59) [-16,0; 3,8] 0,219	Signifikante Abnahme des Blutzuckers in der GL-Population = geringer Zusatznutzen
<b>Sicherheit: UEs, n/N (%)</b>			
NIH 991265/20010769	59/66 (89,4)	35/41 (85,4)	Kein Schaden
<b>Sicherheit: SUEs, n/N (%)</b>			
NIH 991265/20010769	23/66 (34,8)	10/41 (24,4)	Kein Schaden
<b>Sicherheit: Therapieabbrüche aufgrund von UEs, n/N (%)</b>			
NIH 991265/20010769	5/66 (7,6)	1/41 (2,4)	Kein Schaden
<sup>a</sup> Die dargestellte prozentuale Veränderung berechnet sich aus der Summe der prozentualen Veränderung jedes einzelnen Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten. <sup>b</sup> p-Wert mittels Zweistichproben-t-Test GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie; n = Patienten mit Ereignis/Messwert; N = Patienten in der Population; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; MW = Mittelwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); KI = Konfidenzintervall; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Sicherheitsprofil von Metreleptin wird von der EMA als akzeptabel eingestuft. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (UEs) waren auf die pharmakologische Wirkung von Metreleptin und die Komorbiditäten in der untersuchten Population zurückzuführen.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Metreleptin ist nach Ansicht von Aegerion gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung in Verbindung mit der Verfahrensordnung des G-BA als „gering“ einzustufen. Es zeigt sich über die Zulassungsstudien (NIH 991265/20010769 und FHA101) und die zusätzlich identifizierte Evidenz für die Metreleptin-Therapie hinweg ein durchgehend bedeutsamer patientenrelevanter, therapeutisch positiver Effekt für Patienten mit LD. Konkret lassen sich sowohl wirkungsspezifische als auch patientenrelevante Vorteile einer Metreleptin-Therapie beobachten. Ein durchgehend positiver Effekt für Patienten mit LD.

Das Krankheitsbild der LD ist durch gravierende metabolische Komplikationen geprägt, die zu Organabnormalitäten der Leber, der Niere, des Pankreas und des Herzens führen. Die EMA bestätigt, dass die erfassten Endpunkte der klinischen Studien zu Metreleptin nicht nur

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinisch, sondern auch für den Patienten relevant sind. Dieses spiegelt sich auch in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wider, da hier das klinische Ansprechen der Metreleptin-Therapie als eine HbA1c-Reduktion von mindestens 0,5 % und/oder eine 15%ige Reduktion der Triglyceride definiert wird.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie NIH 991265/20010769 zeigen, dass sich bei einer Metreleptin-Behandlung über 12 Monate der HbA1c von GL-Patienten um -2,2 % (95 %-KI [-2,7; -1,6];  $p < 0,001$ ) und bei PL-Patienten um -0,6 % (95 %-KI [-1,0; -0,2];  $p = 0,005$ ) reduziert. Es wird ebenso eine statistisch signifikante Reduktion der Triglyceride um -32,1 % für GL-Patienten in (95 %-KI [-51,0; -13,2];  $p = 0,001$ ) sowie von -20,8 % (95 %-KI [-37,1; -4,6];  $p = 0,013$ ) bei PL-Patienten erreicht.

Das Sicherheitsprofil von Metreleptin wird von der EMA als akzeptabel eingestuft. Die am häufigsten berichteten UEs waren auf die pharmakologische Wirkung von Metreleptin und die Komorbiditäten in der untersuchten Population zurückzuführen. Somit entsteht kein Schaden unter der Therapie mit Metreleptin.

Die erreichten statistisch signifikanten Veränderungen der metabolischen Parameter bedeuten für den Patienten eine erhebliche Verbesserung des Gesundheitszustandes durch die Gabe von Metreleptin, sodass Folgeschäden langfristig reduziert werden können.

Die metabolischen Entgleisungen bei Patienten mit LD sind – trotz des optimierten Einsatzes der verfügbaren Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes mellitus und der lipidsenkenden Therapien – häufig schwer zu kontrollieren. Mit Metreleptin steht erstmals eine Leptin-Ersatztherapie für diese Erkrankung zur Verfügung, die an den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen ansetzt und damit das Potenzial hat, die Folgeschäden aufzuhalten bzw. zu verhindern und somit das Mortalitätsrisiko zu senken.

Unter Betrachtung der Gesamtheit der vorgelegten Daten ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Metreleptin im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf bei LD als „gering“ einzustufen.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Lipodystrophie ist ein Überbegriff für eine Gruppe von sehr seltenen heterogenen Erkrankungen, die durch einen Verlust von subkutanem Fettgewebe und einem daraus resultierenden Leptinmangel und ektopischen Fetteinlagerungen charakterisiert sind.

Die Lipodystrophie wird anhand der Ätiologie (angeborene oder erworbene Formen) und anhand der Verteilung des subkutanen Fettgewebsverlustes am Körper in partielle Lipodystrophie oder generalisierte Lipodystrophie unterschieden. Somit gibt es vier verschiedene Formen der LD:

- Kongenitale generalisierte LD (Congenital Generalized Lipodystrophy, CGL; Berardinelli-Seip-Syndrom)
- Familiäre partielle LD (Familial Partial Lipodystrophy, FPLD)
- Erworbene generalisierte LD (Acquired Generalized Lipodystrophy, AGL; Lawrence-Syndrom)
- Erworbene partielle LD (Acquired Partial Lipodystrophy, APL; Barraquer-Simons-Syndrom)

Die vier Formen der Lipodystrophie sind mit schwerwiegenden neuro-endokrinen und metabolischen Komplikationen assoziiert, wodurch LD-Patienten eine erhöhte Morbidität und Mortalität aufweisen. Im Mittel versterben LD-Patienten im Alter von 12 bis 42 Jahren, dabei versterben Patienten mit GL früher als Patienten mit PL, da bei GL-Patienten die Anzahl der Organabnormalitäten erhöht ist.

Metreleptin wird als Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels in Kombination mit einer Diät bei angeborener oder erworbener generalisierter sowie bei familiärer oder erworbener partieller Lipodystrophie angewendet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Derzeit sind in der Indikation der Folgen eines Leptinmangels in Zusammenhang mit LD keine Arzneimittel außer Metreleptin zugelassen. Die momentane Therapie der LD besteht aus einer Diät und einer konventionellen symptomatischen Behandlung der metabolischen und hormonellen Komplikationen mit dem Ziel, das Ausmaß der LD-Symptomatik und somit die Mortalität aufgrund von Organschäden zu reduzieren.

Die Behandlung der entstehenden Insulinresistenz und/oder des Diabetes mellitus bei LD-Patienten kann durch die Behandlung mit Metformin, Insulin oder Thiazolidindionen erfolgen. LD-Patienten zeigen außerdem aufgrund der verringerten Fettspeicheraktivität und die durch den Leptinmangel entstehenden Hyperphagie die metabolische Komplikation der Hypertriglyceridämie. Statine gelten hier als Mittel der Wahl. Ferner sind die LD-Syndrome auch durch hormonelle Komplikationen geprägt. Diese können mit Hormonersatztherapien behandelt werden. Außerdem ist eine hypokalorische Diät die tragende Säule der LD-Therapie kombiniert mit intensiver Bewegungstherapie.

Die beschriebenen symptomatischen Therapiemöglichkeiten der LD adressieren allerdings nicht den Leptinmangel, der für die metabolischen und hormonellen Komplikationen mitverantwortlich ist. Die Progression der LD kann durch die symptomatische Therapie nicht aufgehalten werden, wodurch sich schwerwiegende klinische Zustände manifestieren und der Patient nicht mehr auf die Therapie anspricht. Außerdem können einige Komplikationen der LD nicht therapiert werden. Zurzeit sind keine wirksamen Therapien für die Behandlung der Fettleber (Steatohepatitis) und der nicht-alkoholinduzierten Steatohepatitis im Rahmen der LD zugelassen. Der durch den Leptinmangel entstehende unstillbare Hunger mit konsekutiver Hyperphagie kann durch eine symptomatische Therapie ebenfalls nicht behandelt werden. Durch die fehlende Behandlung wird der Circulus vitiosus des Leptinmangels verstärkt, so dass die schwer kontrollierbaren neuro-endokrinen und metabolischen Komplikationen zu Organschäden bis hin zum Tod führen können.

Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf, um den Circulus vitiosus des Leptinmangels zu durchbrechen. Da eine (Wieder-)Herstellung des nicht vorhandenen subkutanen Fettgewebes zurzeit nicht möglich ist, kann dieser nur mit einer Substitution von Leptin durchbrochen werden. Der therapeutische Bedarf kann mit Metreleptin, einem Leptin-Analogen, gedeckt werden.

Die Therapie mit Metreleptin stellt eine spezifische kausale Therapie dar, die für den LD-Patienten eine Verbesserung der metabolischen und hormonellen Komplikationen bedeutet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie	51 – 132

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie	Patienten mit Lipodystrophie	Gering	51 – 132

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie	234.381,10 – 914.580,50 €	11.953.436,10 – 120.724.626,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
11.953.436,10 – 120.724.626,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie	Patienten mit Lipodystrophie	234.381,10 – 914.580,50 €	11.953.436,10 – 120.724.626,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
11.953.436,10 – 120.724.626,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie	Nicht zutreffend	Patienten mit Lipodystrophie	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Stoffwechselstörungen hat, eingeleitet und überwacht werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis von Metreleptin hängt vom Körpergewicht ab, wie in Tabelle 1-17 angegeben.

Der verschreibende Arzt sollte die entsprechende Dosis sowohl in Milligramm als auch in Milliliter angeben, damit sichergestellt ist, dass die Patienten und Pflegepersonen zu Hause die richtige zu injizierende Dosis verstehen. Zur Vermeidung von Medikationsfehlern, einschließlich Überdosierung sollten die folgenden Dosisberechnungen und Richtlinien zur Dosisanpassung befolgt werden. Eine Überprüfung der Selbstverabreichungstechnik des Patienten wird während der Anwendung von Myalepta<sup>®</sup> alle 6 Monate empfohlen.

Zur Berechnung der Dosis sollte immer das tatsächliche Körpergewicht zu Beginn der Behandlung zugrundegelegt werden.

Tabelle 1-17: Empfohlene Dosis für Metreleptin

Körpergewicht bei Behandlungsbeginn	Tagesdosis bei Behandlungsbeginn (Injektionsvolumen)	Dosisanpassungen (Injektionsvolumen)	Tageshöchstdosis (Injektionsvolumen)
<b>Männer und Frauen ≤ 40 kg</b>	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
<b>Männer &gt; 40 kg</b>	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) bis 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
<b>Frauen &gt; 40 kg</b>	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) bis 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

### *Dosisanpassungen*

Je nach klinischem Ansprechen (z. B. unzureichende metabolische Einstellung) oder anderen Überlegungen (z. B. Verträglichkeitsprobleme, übermäßiger Gewichtsverlust, insbesondere bei pädiatrischen Patienten) kann die Dosis verringert oder auf die in Tabelle 1-17 angegebene Höchstdosis erhöht werden. Die maximal verträgliche Dosis kann unter der in Tabelle 1-17 angegebenen Tageshöchstdosis liegen, was durch einen übermäßigen Gewichtsverlust gezeigt wird, selbst wenn das metabolische Ansprechen unvollständig ist.

Ein minimales klinisches Ansprechen ist definiert als mindestens:

- eine Verringerung des HbA1c-Werts um 0,5 % und/oder eine 25%ige Verringerung des Insulinbedarfs und/oder
- eine 15%ige Verringerung der Triglyceride (TG).

Wenn nach einer 6-monatigen Behandlung kein klinisches Ansprechen beobachtet wird, sollte der Arzt sicherstellen, dass der Patient die Verabreichungstechnik befolgt, die korrekte Dosis erhält und sich an die Diät hält. Vor Abbruch der Behandlung sollte eine Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden.

Erhöhungen der Metreleptin-Dosis bei Erwachsenen und Kindern aufgrund eines unvollständigen klinischen Ansprechens kann nach einer Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten in Betracht gezogen werden, wodurch die Verringerung des Bedarfs an begleitend verabreichtem Insulin, oralen Antidiabetika bzw. lipidsenkenden Arzneimitteln ermöglicht wird.

Verringerungen der HbA1c-Werte und der Triglyceride können bei Kindern möglicherweise nicht beobachtet werden, da metabolische Anomalien zu Beginn der Behandlung möglicherweise nicht vorliegen. Es wird davon ausgegangen, dass die meisten Kinder eine Erhöhung der Dosis pro kg benötigen, besonders wenn sie in die Pubertät kommen. Zunehmende Anomalien bei Triglyceriden und den HbA1c-Werten können auftreten, die eine Dosiserhöhung erforderlich machen können. Dosisanpassungen bei Kindern ohne metabolische Anomalien sollten in erster Linie auf der Grundlage von Gewichtsveränderungen vorgenommen werden.

Dosiserhöhungen sollten nicht häufiger als alle 4 Wochen vorgenommen werden. Bei Gewichtsverlust kann die Dosis wöchentlich gesenkt werden.

Bei Patienten, die mit Myalepta<sup>®</sup> behandelt werden und gleichzeitig Antidiabetika erhalten, besteht das Risiko einer Hypoglykämie. In den ersten Behandlungsphasen kann es erforderlich sein, dass die Insulindosis um 50 % oder mehr des Bedarfs bei Behandlungsbeginn verringert wird. Sobald sich der Insulinbedarf stabilisiert hat, können bei einigen Patienten zur Minimierung des Hypoglykämierisikos auch Dosisanpassungen bei anderen Antidiabetika erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

### Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Medizinisches Fachpersonal sollte die Patienten und Pflegepersonen in der Rekonstitution des Arzneimittels und der richtigen subkutanen Injektionstechnik unterweisen, damit eine intramuskuläre Injektion bei Patienten mit sehr wenig subkutanem Fettgewebe vermieden wird.

Patienten und/oder Pflegepersonen sollten die erste Dosis des Arzneimittels unter Aufsicht einer qualifizierten medizinischen Fachkraft zubereiten und anwenden.

Die Injektion sollte jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt angewendet werden. Sie kann zu jeder Tageszeit ohne Rücksicht auf Mahlzeiten angewendet werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte in den Bauch, Oberschenkel oder das Oberarmgewebe injiziert werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten jeden Tag eine andere Injektionsstelle verwenden, wenn sie im gleichen Bereich injizieren. Dosen über 1 ml können als zwei Injektionen verabreicht werden (die gesamte Tagesdosis wird gleichmäßig aufgeteilt), so können mögliche Beschwerden an der Injektionsstelle aufgrund des Injektionsvolumens minimiert werden. Wenn Dosen aufgrund des Volumens aufgeteilt werden, können die Dosen nacheinander an verschiedenen Injektionsstellen angewendet werden.

Wenn kleine Dosen/Volumen verabreicht werden (z. B. bei Kindern), bleiben die Durchstechflaschen nach der Entnahme der erforderlichen Dosis fast vollständig mit Arzneimittel gefüllt. Das verbleibende rekonstituierte Arzneimittel ist nach Gebrauch zu entsorgen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und in den an die Patienten gerichteten Informationen in der Packungsbeilage (Abschnitt 7).

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Die Daten aus den klinischen Studien unterstützen die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-induzierter LD nicht.

### **Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch