

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Metreleptin (Myalepta[®])

Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Darstellung des Circulus vitiosus des Leptinmangels 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
JAK	Januskinase
LD	Lipodystrophie
NASH	Nicht-alkoholinduzierte Steatohepatitis
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome (Polyzystisches Ovarialsyndrom)
PZN	Pharmazentralnummer
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Metreleptin
Handelsname:	Myalepta®
ATC-Code:	A16AA07

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14042284	EU/1/18/1276/001	11,3 mg Metreleptin	1 Durchstechflasche
14042290	EU/1/18/1276/002	11,3 mg Metreleptin	30 Durchstechflaschen
14042309	noch nicht verfügbar	5,8 mg Metreleptin	1 Durchstechflasche
14042315	noch nicht verfügbar	5,8 mg Metreleptin	30 Durchstechflaschen
14042321	noch nicht verfügbar	3,0 mg Metreleptin	1 Durchstechflasche
14042338	noch nicht verfügbar	3,0 mg Metreleptin	30 Durchstechflaschen

Aegerion Pharmaceuticals hat bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) am 16.08.2018 eine Variation eingereicht, um die Zulassung um die Stärken 5,8 mg und 3,0 mg zu ergänzen. Damit werden die beiden weiteren Stärken des Arzneimittels bis zum Abschluss des Nutzenbewertungsverfahrens verfügbar sein. Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße entsprechen der Meldung an die Lauer-Taxe[®] zur Markteinführung von Metreleptin.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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), mit Ausnahme der Humanen-Immundefizienz-Virus-assoziierten LD, angewendet werden kann [1].

Das endokrine Hormon Leptin wird von den Fettzellen (Adipozyten) exprimiert und produziert. Es steuert im zentralen Nervensystem, insbesondere im Hypothalamus, den Energiehaushalt, die Appetitregulation sowie neuro-endokrine Funktionen [2]. In der Peripherie fördert Leptin die Bereitstellung von Glucose durch die Muskulatur unter Senkung der Gluconeogenese in der Leber und im Fettgewebe. Zudem wird durch Leptin die Akkumulation von Fettsäuren sowie Lipotoxizität durch Fettsäureoxidation reduziert [3; 4]. Die Menge an im Blut zirkulierendem Leptin ist dabei proportional zur Menge an Körperfett [5].

Bei einem Leptinmangel kommt es zu metabolischen Entgleisungen im Glucose-, Fett- und Hormonstoffwechsel, wodurch schwerwiegende Komplikationen wie Hypertriglyceridämie, Insulinresistenz, Diabetes mellitus und ovariale Dysfunktion entstehen [6; 7]. Ein Leptinmangel wird durch das vollständige oder partielle Fehlen von subkutanem Fettgewebe verursacht, welches das Hauptcharakteristikum der Lipodystrophie darstellt. Lipodystrophie ist ein Überbegriff für ein sehr heterogenes Krankheitsbild, das entweder angeboren oder erworben und durch den Mangel oder Verlust an subkutanem Fettgewebe gekennzeichnet ist [6-8]. Der

Verlust an subkutanem Fettgewebe führt dazu, dass die Speicherkapazität für Fette im Körper schnell erreicht ist. Die Folgen sind Hypertriglyceridämie und ektopische Fettablagerungen in Leber (nicht-alkoholinduzierte Steatohepatitis, NASH), Muskeln und anderen Organen (Niere, Herz, Bauchspeicheldrüse). Die Anreicherung von Fettsäuremetaboliten führt zur Inhibierung der Insulinsignalwege, wodurch eine Insulinresistenz entsteht [9]. Der durch den subkutanen Fettgewebsverlust resultierende Mangel an Leptin ist mit einem unstillbaren Hunger (Hyperphagie), einer veränderten Immunantwort und hormonellen Störungen (polyzystischem Ovarialsyndrom [Polycystic Ovary Syndrome, PCOS]) assoziiert und kann die metabolischen Komplikationen, besonders durch die Hyperphagie, verstärken. Dadurch entsteht ein Circulus vitiosus, der durch die Insulinresistenz und die Hypertriglyceridämie geprägt ist und zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen, Herzerkrankungen (z. B. Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz und Herzinfarkt), Lebererkrankungen (z. B. Leberversagen und hepatozelluläre Karzinome), Nierenversagen, akuter Pankreatitis sowie Sepsis führt [6; 7]. Aufgrund des subkutanen Fettgewebsmangels sowie der resultierenden verminderten Fettspeicherkapazität und der durch den Leptinmangel noch verstärkten ektopischen Fettablagerungen weisen LD-Patienten in Abhängigkeit von der Form der Lipodystrophie jeweils einen charakteristischen Phänotyp auf.

Leptin nimmt außerdem Einfluss auf die sexuelle Entwicklung. Durch einen Mangel an Leptin kann sich der Eintritt in die Pubertät verzögern und besonders bei Frauen treten reproduktive Dysfunktionen auf (Infertilität sowie PCOS, gekennzeichnet durch Zyklusstörungen, ovariale Zysten und Hirsutismus) [6; 7; 10].

Der Circulus vitiosus des Leptinmangels ist in der nachfolgenden Abbildung 2-1 dargestellt.

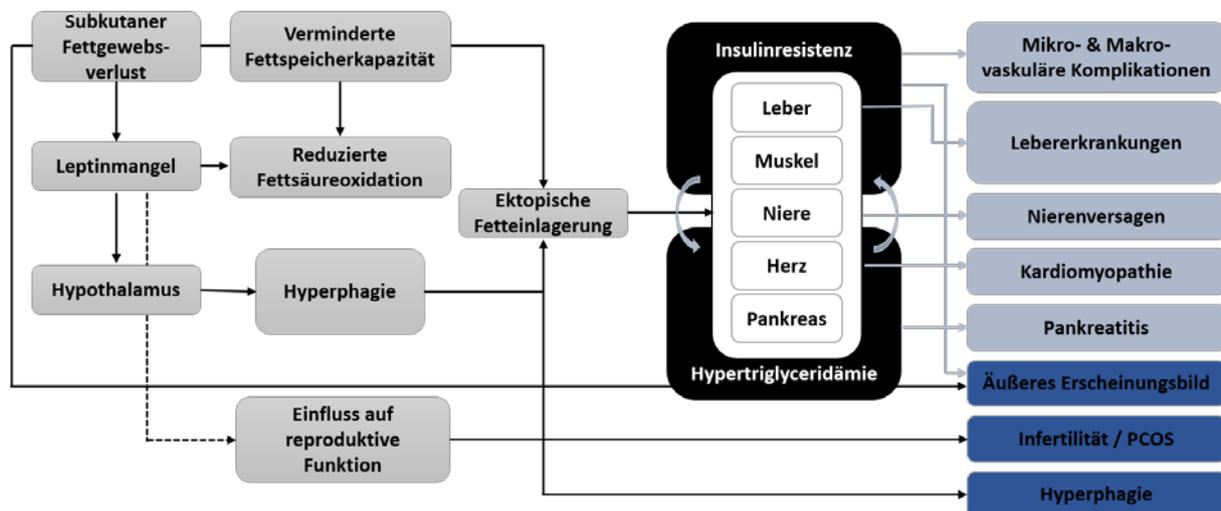


Abbildung 2-1: Darstellung des Circulus vitiosus des Leptinmangels
PCOS = Polycystic Ovary Syndrome (polyzystisches Ovarialsyndrom)

Durch die Substitution mit dem Leptin-Analogen Metreleptin kann der Circulus vitiosus des bei einer Lipodystrophie bestehenden Leptinmangels durchbrochen werden. Metreleptin, das in *E. coli* produziert wird, ist eine nicht-glykosylierte Variante des humanen Leptins, welches

an seinem N-Terminus die Aminosäure Methionin trägt. Es besteht aus 147 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 16,15 kDa und einer Disulfidbrücke zwischen Cys-97 und Cys-147. Die Wirkung von Metreleptin wird durch die Bindung und Aktivierung des humanen Leptinrezeptors, ein transmembranärer Typ-1 Zytokinrezeptor mit intra- und extrazellulärer Domäne, vermittelt [11]. Leptinrezeptoren befinden sich sowohl im zentralen Nervensystem, hauptsächlich im Hypothalamus, als auch in der Peripherie – hier vor allem in der Leber, im Fettgewebe und den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse. Über den JAK-STAT-Signalweg (JAK = Januskinase; STAT = Signal Transducers and Activators of Transcription) wird die Wirkung von Metreleptin nach Bindung an den Leptinrezeptor vermittelt, entsprechend der Wirkung des humanen Leptins [4; 11].

Durch die Substitution mit Metreleptin werden die entstandene Hypertriglyceridämie, die Insulinresistenz sowie die Hyperphagie verbessert. In der Leber wird die Glucoseproduktion vermindert und die periphere Aufnahme von Glucose in die Muskulatur gefördert. Die Fettsäureoxidation wird gesteigert, die Lipotoxizität wird reduziert und die Insulinsensitivität wird erhöht. Das Ausmaß der Komorbiditäten wird somit durch die Substitution verringert [6; 7; 12; 13]. Der Hormonhaushalt wird ebenfalls positiv beeinflusst, sodass bei weiblichen Patientinnen eine Zyklusnormalisierung und Verbesserung der Fertilität erreicht wird [14; 15].

Das Leptin-Analogon Metreleptin ist der erste Wirkstoff, der bei Lipodystrophie den durch den subkutanen Fettgewebsverlust entstandenen Leptinmangel ausgleichen kann und somit den Circulus vitiosus durchbricht.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es gibt keine weiteren in Deutschland zur Behandlung der vorliegenden Indikation zugelassenen Arzneimittel.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Myalepta[®] 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"> 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 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. 	ja	30.07.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen, die das Arzneimittel betreffen, stammen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Myalepta®. Die Pharmazentralnummer wurde von der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) vergeben. Weitere herangezogene Quellen wurden durch eine Handrecherche in der Datenbank PubMed identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. European Medicines Agency (EMA) 2018. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Myalepta®.
2. Bluher, S. & Mantzoros, C. S. 2009. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89, 991S-7S.
3. Kershaw, E. E. & Flier, J. S. 2004. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89, 2548-56.
4. Ceddia, R. B. 2005. Direct metabolic regulation in skeletal muscle and fat tissue by leptin: implications for glucose and fatty acids homeostasis. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 29, 1175-83.
5. Kelesidis, T., Kelesidis, I., Chou, S. & Mantzoros, C. S. 2010. Narrative review: The role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann. Intern. Med.*, 152, 93-100.
6. Brown, R. J., Araujo-Vilar, D., Cheung, P. T., Dunger, D., Garg, A., Jack, M., Mungai, L., Oral, E. A., Patni, N., Rother, K. I., von Schnurbein, J., Sorkina, E., Stanley, T., Vigouroux, C., Wabitsch, M., Williams, R. & Yorifuji, T. 2016. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 101, 4500-11.
7. Miehle, K., von Schnurbein, J., Fasshauer, M., Stumvoll, M., Borck, G. & Wabitsch, M. 2017. Lipodystrophie-Erkrankungen. *medizinische genetik*, 29, 374-88.
8. Garg, A. 2004. Acquired and Inherited Lipodystrophies. *New Engl. J. Med.*, 350, 1220-34.
9. Shulman, G. I. 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 106, 171-6.
10. Fiorenza, C. G., Chou, S. H. & Mantzoros, C. S. 2011. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 7, 137-50.
11. Meehan, C. A., Cochran, E., Kassai, A., Brown, R. J. & Gorden, P. 2016. Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 9, 59-68.
12. Oral, E. A., Simha, V., Ruiz, E., Andewelt, A., Premkumar, A., Snell, P., Wagner, A. J., DePaoli, A. M., Reitman, M. L., Taylor, S. I., Gorden, P. & Garg, A. 2002. Leptin-Replacement Therapy for Lipodystrophy. *New Engl. J. Med.*, 346, 570-8.
13. Moran, S. A., Patten, N., Young, J. R., Cochran, E., Sebring, N., Reynolds, J., Premkumar, A., Depaoli, A. M., Skarulis, M. C., Oral, E. A. & Gorden, P. 2004. Changes in body composition in patients with severe lipodystrophy after leptin replacement therapy. *Metabolism*, 53, 513-9.
14. Oral, E. A., Ruiz, E., Andewelt, A., Sebring, N., Wagner, A. J., Depaoli, A. M. & Gorden, P. 2002. Effect of Leptin Replacement on Pituitary Hormone Regulation in Patients with Severe Lipodystrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87, 3110-7.
15. Musso, C., Cochran, E., Javor, E., Young, J., Depaoli, A. M. & Gorden, P. 2005. The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. *Metabolism*, 54, 255-63.