

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

*Metreleptin (Myalepta®)*

Aegerion Pharmaceuticals GmbH

**Modul 3 A**

*Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines  
Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	44
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	45
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	46
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	47
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	48
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	48
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	62
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	71

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Gegenüberstellung angeborene und erworbene generalisierte Lipodystrophie ...	15
Tabelle 3-2: Gegenüberstellung angeborene und erworbene partielle Lipodystrophie .....	17
Tabelle 3-3: Prävalenz der Lipodystrophie nach Angaben aus den Orphan Drug Designations .....	26
Tabelle 3-4: Prävalenz der Lipodystrophie nach Angaben aus der systematischen Literaturrecherche für GL Patienten .....	27
Tabelle 3-5: Prävalenz der Lipodystrophie nach Angaben aus der systematischen Literaturrecherche für PL Patienten .....	27
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	29
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	30
Tabelle 3-8: Im Volltext gesichtete Quellen zur Prävalenz der Lipodystrophie .....	31
Tabelle 3-9: Suchstrategie zur systematischen Literaturrecherche für Epidemiologie .....	32
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	38
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-13: Empfohlene Dosis von Metreleptin .....	41
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	42
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	44
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	44
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	45
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis für Metreleptin .....	48
Tabelle 3-20: Dosisberechnung .....	51
Tabelle 3-21: Zur Rekonstitution von Myalepta® mit Wasser für Injektionszwecke benötigte Spritze .....	52
Tabelle 3-22: Zur Anwendung jeder Myalepta®-Dosis benötigte Spritze .....	52
Tabelle 3-23: Umrechnung der Dosis in Einheiten bei der 0,3-ml-U100-Insulinspritze .....	52

Tabelle 3-24: Berechnung der Dosisanpassung ..... 53

Tabelle 3-25: Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Patienten mit generalisierter LD und in der Untergruppe mit partieller LD unter Myalepta<sup>®</sup> im Rahmen von klinischen Studien und nach der Markteinführung gemeldet wurden ..... 58

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Phänotyp der vier verschiedenen Formen der Lipodystrophie. ....	13
Abbildung 3-2: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Lipodystrophie .....	19
Abbildung 3-3: Lipodystrophie-Symptomatik .....	22
Abbildung 3-4: Flussdiagramm der systematischen Recherche zur Epidemiologie.....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AGL	Acquired Generalized Lipodystrophy (Erworbene generalisierte Lipodystrophie)
AGPAT2	1-Acylglycerol-3-Phosphat O-Acyltransferase 2
ALT	Alanin-Aminotransferase
APL	Acquired Partial Lipodystrophy (Erworbene partielle Lipodystrophie)
BSCL2	Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy 2 (Seipin)
CAV-1	Caveolin-1
CGL	Congenital Generalized Lipodystrophy (Kongenitale generalisierte Lipodystrophie)
CIDEC	Cell death-Inducing DNA fragmentation factor a-like Effector C
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DDD	Defined Daily Dose
EMR	Electronic Medical Record (Elektronische Patientenakte)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimensions
EU	Europäische Union
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
IU	International Unit
LD	Lipodystrophie
LMNA	Lamin A und C
NASH	Nicht-alkoholinduzierte Steatohepatitis
OD	Orphan Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens)
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome (Polyzystisches Ovarialsyndrom)
PL	Partielle Lipodystrophie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PLIN1	Perilipin-1
PPARG	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
PTRF	Polymerase I and Transcript Release Factor (Cavin-1)
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Metreleptin (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].

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 [2-6]. Der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als Orphan Drug als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden [7]. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen [8].

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen-Bundesausschuss (G-BA) hat am 12.06.2017 (Vorgangsnummer 2017-B-038) stattgefunden [8]. Im Rahmen der Nutzenbewertung als Orphan Drug ist die Bestimmung der zVT nicht relevant.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden das SGB V, die Orphan Designations der Europäischen Kommission bzw. die Bestätigung des COMP sowie die Niederschrift des G-BA Beratungsgespräches als Quellen verwendet.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2018. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Myalepta®.
2. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation – Metreleptin for the treatment of Barraquer-Simons syndrome.
3. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation – Metreleptin for the treatment of Berardinelli-Seip syndrome.
4. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation – Metreleptin for the treatment of familial partial lipodystrophy.
5. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation – Metreleptin for the treatment of Lawrence syndrome.
6. European Medicines Agency (EMA) 2018. Orphan Maintenance Assessment Report Myalepta (Metreleptin) EMA/462162/2018.
7. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). 1988. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Verfügbar unter: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_35a.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html) [Zugriff am 20.07.2018].

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-038 - Metreleptin zur ergänzenden Behandlung eines Leptinmangels bei Lipodystrophie

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

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

Die Lipodystrophie wird anhand der Ätiologie (angeborene oder erworbene Formen) und anhand der Verteilung des subkutanen Fettgewebsverlustes am Körper in partielle Lipodystrophie (PL) oder generalisierte Lipodystrophie (GL) unterschieden. Somit gibt es vier verschiedene Formen der LD [1-3]:

- 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)



Abbildung 3-1: Phänotyp der vier verschiedenen Formen der Lipodystrophie.

**a** Kongenitale generalisierte LD. **b** Familiäre partielle LD. **c** Erworbene generalisierte LD. **d** Erworbene partielle LD. [3]

In der Abbildung 3-1 ist der Phänotyp der vier verschiedenen Formen der LD dargestellt. Das dazugehörige Krankheitsbild wird im folgenden Abschnitt „Pathogenese und klinische Merkmale“ beschrieben.

Lipodystrophie kann zudem im Rahmen seltener komplexer genetischer Erkrankungen oder aufgrund der antiviralen Therapie des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) auftreten [1; 3]. Die HIV-assoziierte LD entsteht bei ca. 40 % der HIV-Patienten [2; 4]. Sie ist jedoch von der Pathogenese der klassischen LD-Formen abzugrenzen und für die Charakterisierung der Zielpopulation nicht relevant. Die Daten der klinischen Studien zu Metreleptin unterstützen nicht die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie der HIV-assoziierten LD, weshalb eine Anwendung bei diesen Patienten nicht vorgesehen ist [5].

Die vier Formen der Lipodystrophie sind mit schwerwiegenden neuro-endokrinen und metabolischen Komplikationen assoziiert, wodurch LD-Patienten eine erhöhte Morbidität und Mortalität aufweisen [1; 3; 6]. Im Mittel versterben LD-Patienten im Alter von 12 bis 42 Jahren [7-9], dabei versterben Patienten mit GL früher als Patienten mit PL, da bei GL-Patienten die Anzahl der Organabnormalitäten erhöht ist [10; 9].

## **Pathogenese und klinische Merkmale**

### *Kongenitale generalisierte Lipodystrophie (CGL)*

Die kongenitale generalisierte Lipodystrophie, auch Berardinelli-Seip-Syndrom genannt, ist durch den vollständigen Verlust des subkutanen Fettgewebes charakterisiert, der zu komplexen metabolischen und hormonellen Komplikationen führt. CGL-Patienten zeigen einen charakteristischen schlanken bis athletischen Phänotyp, der zusätzlich durch hervortretende Muskulatur und Venen sowie einen durch die Hepatomegalie bedingten hervorstehenden Bauchnabel gekennzeichnet ist [1; 3; 9]. Der pathologische Phänotyp ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

Die Pathogenese beruht auf einer autosomal-rezessiven Vererbung von Genen, die eine zentrale Rolle in der Triglyceridsynthese und Adipozytendifferenzierung spielen. CGL ist assoziiert mit Mutationen in den folgenden Genen: AGPAT2 (1-Acylglycerol-3-Phosphat O-Acyltransferase 2), BSCL2 (Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy 2 [Seipin]), PTRF (Polymerase I and Transcript Release Factor [Cavin-1]) und CAV-1 (Caveolin-1). Durch die jeweilige Mutation ist die Lipogenese gestört, wodurch es zur Akkumulation von Triglyceridvorstufen und zu verminderten Einlagerungen von Triglyceriden in Fettzellen (Adipozyten) kommt. Bei elterlicher Konsanguinität kann CGL vermehrt auftreten [1; 11].

Erste Symptome der metabolischen Entgleisungen sind schon kurz nach der Geburt zu sehen. In einer natürlichen Verlaufsstudie von Akinci *et al.* konnte gezeigt werden, dass die schwerwiegenden metabolischen Komplikationen bei CGL schon in jungen Jahren auftreten und zu Endorganschäden führen [10]. Die CGL betrifft sowohl Frauen als auch Männer, allerdings ist ein vermehrtes Auftreten bei Frauen zu sehen. Ein zusammenfassender Überblick über die CGL ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

Der vollständige subkutane Fettgewebsverlust kann wie beschrieben kongenital sein oder sich erst im Laufe des Lebens manifestieren. Dieses ist bei der AGL der Fall, die im Folgenden näher beschrieben wird.

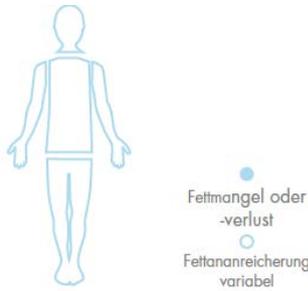
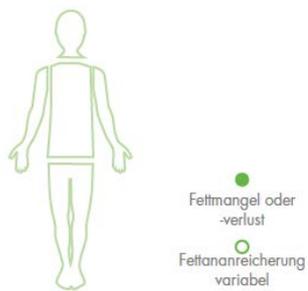
### *Erworbene generalisierte Lipodystrophie (AGL)*

Das Krankheitsbild der AGL (Synonym: Lawrence-Syndrom) ist wie die CGL ebenfalls durch subkutanen Fettgewebsverlust am gesamten Körper geprägt, insbesondere im Gesicht und den Extremitäten. Dieser kann aber auch an Handflächen und Fußsohlen auftreten. AGL zeigt ähnliche neuroendokrine sowie metabolische Komplikationen wie die CGL. (siehe Tabelle 3-1). Die Erkrankung beginnt üblicherweise ab dem Jugendalter, sie kann aber auch

jederzeit auftreten. Frauen sind von AGL dreimal häufiger betroffen als Männer. Die Pathogenese ist bei AGL nicht vollständig aufgeklärt. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Pannikulitiden und Autoimmunerkrankungen wie z. B. der rheumatoiden Arthritis, dem systemischen Lupus erythematodes, der juvenilen Dermatomyositis oder dem Sjögren-Syndrom und der Entstehung von AGL, allerdings ist bei ca. 50 % der AGL-Fälle die Ursache unbekannt (idiopathische AGL) [1; 12].

In der Tabelle 3-1 sind die klinischen Merkmale beider GL-Formen gegenübergestellt.

Tabelle 3-1: Gegenüberstellung angeborene und erworbene generalisierte Lipodystrophie

LD-Typ	Generalisierte Lipodystrophie	
	CGL	AGL
Klinischer Phänotyp	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nahezu vollständiger subkutaner Fettgewebsverlust</li> <li>- Muskuläre Erscheinung mit prominenten Venen sowie prominentem Bauchnabel</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fortschreitender subkutaner Fettgewebsverlust am gesamten Körper</li> </ul>
Vererbungsweg	Autosomal-rezessiv	Ursache nicht vollständig aufgeklärt (autoimmun oder genetisch)
Betroffene Gene	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AGPAT2-Genmutation: verminderte Triglycerid- und Phospholipidsynthese, kein metabolisch aktives Fett vorhanden</li> <li>- BSCL2-Genmutation: Mangel an Seipin und dadurch Einfluss auf Adipozytendifferenzierung sowie Lipidtröpfchen-Formation, kein supportives und metabolisches Fett vorhanden</li> <li>- PTRF-Genmutation und CAV1-Genmutation: primärer oder sekundärer Caveolin-Mangel, fehlerhafte Caveloa-Formation,</li> </ul>	Nicht zutreffend

LD-Typ	Generalisierte Lipodystrophie	
	CGL	AGL
	extremer Mangel an Körperfett	
Krankheitsbeginn (Durchschnittsalter)	Geburt oder Kindheit (0,3 Jahre)	Üblicherweise vor dem Jugendalter, kann aber jederzeit auftreten (5 Jahre)
Verhältnis Mann : Frau	1 : 1 – 2	1 : 3
LD = Lipodystrophie; CGL = Congenital Generalized Lipodystrophy (Kongenitale generalisierte Lipodystrophie); AGL = Acquired Generalized Lipodystrophy (Erworbene generalisierte Lipodystrophie); AGPAT2 = 1-Acylglycerol-3-Phosphat O-Acyltransferase 2; BSCL2 = Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy 2 (Seipin); PTRF = Polymerase I and Transcript Release Factor (Cavin-1); CAV-1 = Caveolin-1		

Die Hauptcharakteristik beider Formen der GL (CGL und AGL) ist der nahezu vollständige subkutane Fettgewebsverlust. Dieser führt zu einem ausgeprägten Leptinmangel und einer deutlich verringerten Fettspeicherkapazität, wodurch eine metabolisch und hormonell geprägte schwerwiegende klinische Symptomatik entsteht [13].

Im Gegensatz zur GL kann der subkutane Fettgewebsverlust auch nur auf Teile des Körpers beschränkt sein. Dies ist bei der angeborenen und der erworbenen Form der PL der Fall.

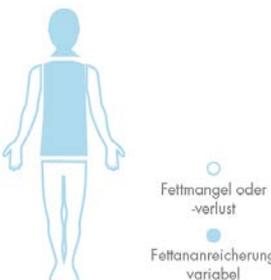
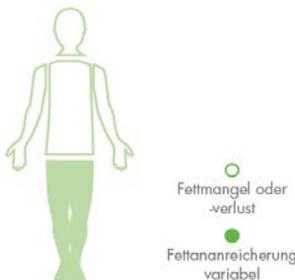
#### *Familiäre partielle Lipodystrophie (FPLD)*

Bei der FPLD sind nur Teile des Körpers vom subkutanen Fettgewebsverlust betroffen, welcher vor allem an den unteren Extremitäten sowie der Hüft- und Gesäßregion auftritt. Allerdings kann es auch zu einer Akkumulation subkutanen Fettgewebes im Gesicht, am Hals und im Nacken kommen, welches – zusammen mit der ektopischen Fettablagerung und der dadurch bedingten Hepatomegalie – zu einem cushingoiden Phänotyp der Erkrankung beiträgt. [2]. Der klinische Phänotyp ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Die FPLD ist wie die CGL eine angeborene Form der LD. Der Vererbungsweg verläuft autosomal-dominant. Bei der FPLD sind Mutationen der folgenden Gene bekannt: LMNA (Lamin A und C), PPARG (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma), PLIN1 (Perilipin-1) und CIDEC (Cell death-Inducing DNA fragmentation factor a-like Effector C). Es kommt zu Störungen in der Triglyceridsynthese und der Adipozytendifferenzierung. Eine detaillierte Darstellung der Gene ist in Tabelle 3-2 zu finden. Die Krankheit manifestiert sich in der Pubertät, kann aber auch schon früher auftreten. Das Geschlechterverhältnis der FPLD liegt bei 1 : 1 – 2 (Mann : Frau) [11; 1].

*Erworbene partielle Lipodystrophie (APL)*

Eine weitere Form der LD ist die erworbene partielle Lipodystrophie, auch bekannt als Barraquer-Simons-Syndrom. Der subkutane Fettgewebsverlust verläuft progressiv kraniokaudal und betrifft Gesicht, Nacken, Schultern, Arme und Rumpf. Das subkutane Fettgewebe bleibt an den unteren Extremitäten und in der Gesäßregion erhalten und in diesem Bereich kommt es auch zu einer vermehrten Fettanreicherung [12]. Die Pathogenese der APL ist nicht vollständig aufgeklärt. Die APL ist ebenfalls wie die AGL mit Autoimmunerkrankungen wie membranproliferativer Glomerulonephritis und systemischem Lupus erythematodes assoziiert. Es besteht zudem ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen Serum-Komplementfaktor 3-Konzentration und dem Auftreten der APL. In der Tabelle 3-2 ist die FPLD der APL gegenübergestellt.

Tabelle 3-2: Gegenüberstellung angeborene und erworbene partielle Lipodystrophie

LD-Typ	Partielle Lipodystrophie	
	FPLD	APL
Klinischer Phänotyp	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verlust von subkutanem Fett an Extremitäten</li> <li>- Fettansammlung in Gesicht und Nacken</li> <li>- Cushingoider Habitus</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Subkutaner Fettgewebsverlust verläuft progressiv kraniokaudal und betrifft Gesicht, Nacken, Schultern, Arme und Rumpf</li> <li>- Fettansammlung an Hüften, Gesäß und Beinen</li> </ul>
Vererbungsweg	Autosomal-dominant	Ursache nicht vollständig aufgeklärt (autoimmun oder genetisch)
Betroffene Gene	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LAMN-Genmutation: Schwächung der Struktur und der Integrität der Kernhülle, dadurch verfrühte Apoptose der Adipozyten</li> <li>- PPARG-Genmutation: Störung der Adipozytenreifung</li> </ul>	

LD-Typ	Partielle Lipodystrophie	
	FPLD	APL
	- PLIN1- und CIDEC- Genmutation: Störung der Formation von Lipidtröpfchen	
Krankheitsbeginn (Durchschnittsalter)	Pubertät (9,9 Jahre)	Üblicherweise Kindheit oder Jugend (8,2 Jahre)
Verhältnis Mann : Frau	1 : 1 – 2	1 : 4
LD = Lipodystrophie; FPLD = Familial Partial Lipodystrophy (Familiäre partielle Lipodystrophie); APL = Acquired Partial Lipodystrophy (Erworbene partielle Lipodystrophie); LAMN = Lamin A und C; PPARG = Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma; PLIN1 = Perilipin-1; CIDEC = Cell death-Inducing DNA fragmentation factor a-like Effector C		

## Diagnostik

Anhand des charakteristischen Phänotyps der LD mit generalisiertem oder partiellem subkutanem Fettgewebsverlust kann durch eine Blickdiagnose der Verdacht auf LD geäußert werden. Jedoch kann der subkutane Fettgewebsverlust schleichend sein und die Ausprägung des subkutanen Fettgewebsverlustes bei partieller LD stark variieren. Der charakteristische Phänotyp der LD kann zudem bei Männern durch den physiologisch niedrigeren Anteil an Körperfettgewebe weniger deutlich sein, wodurch die Diagnosestellung zusätzlich erschwert werden kann. Das diagnostische Vorgehen bei einem Verdacht auf eine LD besteht aus einer Anamneseerhebung (Alter bei Beginn des subkutanen Fettgewebsverlustes, klinische Anzeichen für metabolische und hormonelle Komplikationen, Familienanamnese, Hinweise auf Autoimmunerkrankungen), einer ausführlichen klinischen Untersuchung (Verteilung des subkutanen Fettgewebsverlustes, Hepatomegalie, Acanthosis nigricans, Xanthome), ggf. einer Ultraschalluntersuchung (Verifizierung einer Fettleber und bei Verdacht auf ein polyzystisches Ovarialsyndrom) und bei Bedarf aus anthropometrischen Untersuchungen. Zusätzlich erfolgt eine laborchemische Untersuchung des Glucose- und Fettstoffwechsels. Eine LD ist häufig mit einem Leptinmangel assoziiert. Die Bestimmung der Serumleptinspiegel ist jedoch nicht standardisiert und es tritt eine Überlappung des Leptinspiegels von Patienten mit partieller LD und der Normalpopulation auf, wodurch die Bestimmung des Leptinspiegels bei der Diagnose nicht unbedingt wegweisend sein muss, aber bei der Auswahl der Therapiemöglichkeiten eine Rolle spielen kann [1]. Bei einer Vorgeschichte von familiärer LD sollte eine molekulargenetische Diagnostik durchgeführt werden. Aufgrund der Heterogenität der betroffenen Gene sowie möglicher *denovo* Mutationen bei CGL und FPLD schließt eine negative Genanalyse eine genetische Ursache jedoch nicht aus. Dahingegen kann bei den Formen der erworbenen LD die Bestimmung von

Autoantikörpern und eine Untersuchung des Serum-Komplementspiegels die Diagnose unterstützen [3].

Die Lipodystrophie ist differentialdiagnostisch von der HIV-assoziierten Lipodystrophie abzugrenzen. Aufgrund des cushingoiden Phänotyps der FPLD kann bei dieser LD-Form ein Hypercortisolismus fehldiagnostiziert werden. Bei der generalisierten Lipodystrophie ist als Differentialdiagnose die Akromegalie in Betracht zu ziehen, da bei GL-Patienten Symptome einer Akromegalie vorliegen können [3]. Differentialdiagnostisch ist bei GL-Patienten ebenfalls eine Anorexia nervosa zu bedenken.

Das diagnostische Vorgehen ist in Abbildung 3-2 dargestellt. Das Alter bei Beginn des subkutanen Fettgewebsverlustes kann für die Differenzierung zwischen CGL und AGL sehr hilfreich sein, da dieser bei CGL-Patienten in früher Kindheit auftritt, wohingegen AGL-Patienten im Kindesalter häufig noch einen normalen Phänotyp aufweisen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Diagnose der LD häufig schwierig sein kann und diese oft erst spät im Krankheitsverlauf gestellt wird [1; 3; 14].

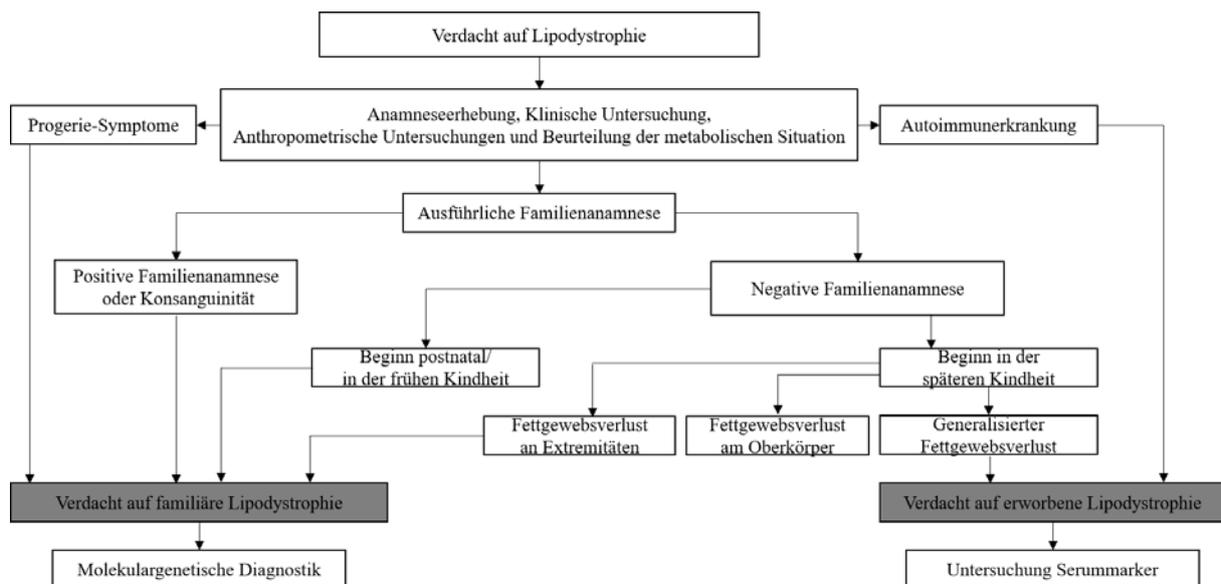


Abbildung 3-2: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Lipodystrophie (modifiziert nach [1])

### Symptomatik der Lipodystrophie

Die beschriebenen Formen der GL und PL sind durch den Verlust von subkutanem Fettgewebe charakterisiert. Durch den subkutanen Fettgewebsverlust ist die Speicherkapazität für Fette vermindert und es entsteht ein Mangel an Leptin, das in den Adipozyten produziert wird. Dadurch entsteht ein heterogenes Krankheitsbild, welches durch metabolische Stoffwechselentgleisungen und hormonelle Einschränkungen geprägt ist, die zu schwerwiegenden Komplikationen führen können.

### *Physiologische Funktionen von Leptin*

Leptin besitzt eine Schlüsselrolle in der Regulation des Energiehaushaltes, der Appetitregulation und neuro-endokriner Funktionen [15]. In der Peripherie fördert Leptin auf der einen Seite die Aufnahme von Triglyceriden in die Adipozyten sowie die Glucoseverwertung durch die Muskulatur, auf der anderen Seite wird eine Senkung der Gluconeogenese in der Leber und im Fettgewebe bewirkt, indem Signalwege durch Leptin aktiviert werden, die mit denen von Insulin überlappen. Zudem wird durch Leptin die intrahepatische und intramyozelluläre Akkumulation von Fettsäuren sowie die Lipotoxizität durch Fettsäureoxidation reduziert [16; 17]. Die Menge an im Blut zirkulierendem Leptin ist dabei proportional zur Menge an Körperfett [18]. Leptin stimuliert außerdem die Knochenbildung.

Im Hypothalamus und in der Hypophyse ist Leptin an der Regulation des Hunger- und Sättigungsgefühls beteiligt. Die Sekretion von Gonadotropin sowie von Geschlechtshormonen wird durch Leptin reguliert und beeinflusst somit die Pubertätsentwicklung sowie die reproduktive Funktion. Leptin besitzt zudem eine immunmodulatorische Wirkung, da der Leptinrezeptor zur Familie der Zytokinrezeptoren gehört [19].

### *Folgen des Leptinmangels und der verminderten Fettspeicherkapazität*

Der Leptinmangel aufgrund des subkutanen Fettgewebsverlustes ist die Ursache für den unstillbaren Hunger (Hyperphagie), welcher bei den LD-Patienten, insbesondere bei den GL-Patienten, oft den gesamten Tagesablauf bestimmt [20; 2; 10]. Im Zusammenhang mit der reduzierten Fettspeicherkapazität und der dadurch verursachten ektopischen Fettablagerung führt dies zu gravierenden metabolischen Störungen insbesondere des Zucker- und Fettstoffwechsels [1; 3]. Gerade die Hypertriglyceridämie ist eine schwerwiegende und sowohl bei GL- als auch bei PL-Patienten mit herkömmlichen Therapeutika nicht ausreichend kontrollierbare Komplikation. Die Serumtriglyceridspiegel sind dabei im Vergleich zur Normalbevölkerung um fast das 10-Fache erhöht (1 000 mg/dl [11,29 mmol/l] vs. 150 mg/dl [1,69 mmol/l]) und stellen ein erhöhtes Risiko für Pankreatitiden und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen dar [21]. In der natürlichen Verlaufsstudie von Akinci *et al.* wurde gezeigt, dass das Mortalitätsrisiko aufgrund von kardiovaskulären Komplikationen bei LD-Patienten erhöht ist [10]. Durch die eingeschränkte Fettspeicherkapazität entstehen ektopische Fetteinlagerungen in Leber, Niere, Herz, Pankreas und Muskeln mit schwerwiegenden Komplikationen. Die Leber ist am stärksten betroffen, wodurch sich eine Fettleber (Steatosis hepatis), nicht-alkoholinduzierte Steatohepatitis (NASH) und Leberzirrhose entwickeln können, die mit einer Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) bei LD-Patienten verbunden ist [22; 2; 1; 3]. Aufgrund der hohen Triglyceridspiegel steigt bei LD-Patienten das Risiko für eine akute Pankreatitis. Leberversagen, gastrointestinale Blutungen und hepatozelluläre Karzinome wurden als häufigste Todesursache bei GL- und PL-Patienten identifiziert [11]

In einer bisher nicht publizierten natürlichen Verlaufsstudie, die im Auftrag von Aegerion durchgeführt wurde, wurden Daten von 230 LD-Patienten (81 GL-Patienten und 149 PL-Patienten) anhand von Krankenakten sowie Labor- und Medikationsdaten ausgewertet [9]. Bei den ausgewerteten Patienten traten im Untersuchungszeitraum am häufigsten hepatische Abnormalitäten auf (bei 87,7 % der GL-Patienten bzw. 64,4 % der PL-Patienten). Der durchschnittliche Zeitraum von der Diagnosestellung der LD bis zur ersten Organabnormalität ist bei GL-Patienten deutlich kürzer als bei PL-Patienten (8,9 Jahre vs. 16,1 Jahre). Es konnte außerdem in der natürlichen Verlaufsstudie festgestellt werden, dass die Krankheitsprogression von GL- und PL-Patienten gleichermaßen verläuft [9]. Dieses wurde ebenfalls anhand von prospektiven Studiendaten von Diker-Cohen *et al.* gezeigt [23].

Metabolische Komplikationen sind mit Ausnahme der Hepatomegalie bei der APL sehr selten. In einer Fallanalyse von Misra *et al.* (2004) konnte nachgewiesen werden, dass bei 60 % der AGL-Patienten eine Hepatomegalie vorliegt, jedoch nicht in dem Ausmaß wie es bei GL-Patienten der Fall ist [22].

Die ektopischen Fetteinlagerungen sowie die durch Hyperphagie verstärkte Hypertriglyceridämie gehen einher mit einem insulinresistenten Diabetes mellitus, der sich bei LD-Patienten mit einem HbA1c (glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion)-Wert > 8,5 % manifestiert [23]. Ab einem HbA1c-Wert von 6,5 % liegt das Diagnosekriterium eines Diabetes mellitus vor [24]. Das Krankheitsbild der LD weist Parallelen zum metabolischen Syndrom auf und 80 % der LD-Patienten erfüllen die diagnostischen Kriterien des metabolischen Syndroms [6; 25]. Durch die Insulinresistenz entsteht bei GL- und PL-Patienten häufig eine Acanthosis nigricans.

Der erhöhte Triglyceridspiegel, die ektopischen Fetteinlagerungen und die Insulinresistenz haben bei allen vier Formen der LD mikro- und makrovaskuläre Folgen. Es besteht das Risiko von vaskulären Komplikationen wie der koronaren Herzerkrankung und des Herzinfarktes. Kardiomyopathien werden bei 20 – 55 % der GL-Patienten berichtet, die verantwortlich sind für Herzversagen und frühe Mortalität bei LD-Patienten [26]. Kardiovaskuläre Komplikationen treten häufiger bei jungen weiblichen FPLD-Patienten auf, verbunden mit einer 3-mal höheren Hospitalisierungsrate für koronare Bypass-Operationen als in der Normalbevölkerung [27; 11]. Eine arterielle Hypertonie wird bei einem Drittel der LD-Patienten im Erwachsenenalter berichtet [28].

Bei LD-Patienten treten diabetische Nephropathie, die zu terminalem Nierenversagen sowie Nierentransplantation führt, und Blindheit aufgrund von diabetischen Neuropathien auf [11]. Eine weitere schwerwiegende Folge bei LD-Patienten mit einem unkontrollierten Diabetes mellitus ist die membranproliferative Glomerulonephritis, von der 20 % der APL-Patienten betroffen sind [11]. Bei GL-Patienten besteht häufig eine Assoziation mit Proteinurie sowie einer fokal segmentalen Glomerulosklerose [29].

Aufgrund des Leptinmangels entsteht zudem bei LD eine hormonelle Dysfunktion, wodurch sich aufgrund von Hypogonadismus der Eintritt in die Pubertät verzögern kann. Insbesondere bei Frauen treten reproduktive Dysfunktionen auf wie Infertilität sowie das polyzystische

Ovarialsyndrom (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS), gekennzeichnet durch Zyklusstörungen, ovariale Zysten und Hirsutismus, wovon GL- und PL-Patientinnen gleichermaßen betroffen sind [1; 12]. Dieses wurde ebenfalls in der natürlichen Verlaufsstudie, die im Auftrag von Aegerion durchgeführt wurde, bestätigt [9]. Eine erfolgreiche Schwangerschaft ist bei LD sehr selten [11; 30].

Das Krankheitsbild der LD ist außerdem aufgrund der eingeschränkten immunmodulatorischen Wirkung durch den Leptinmangel von schwerwiegenden Infektionen gekennzeichnet. Bei AGL-Patienten wurde zudem ein Zusammenhang mit T-Zell-Lymphomen beschrieben, die mit einer Prävalenz von ca. 7 % bei AGL-Patienten auftreten [1].

Die Komplexität der LD-Symptomatik ist in Abbildung 3-3 zusammenfassend dargestellt.

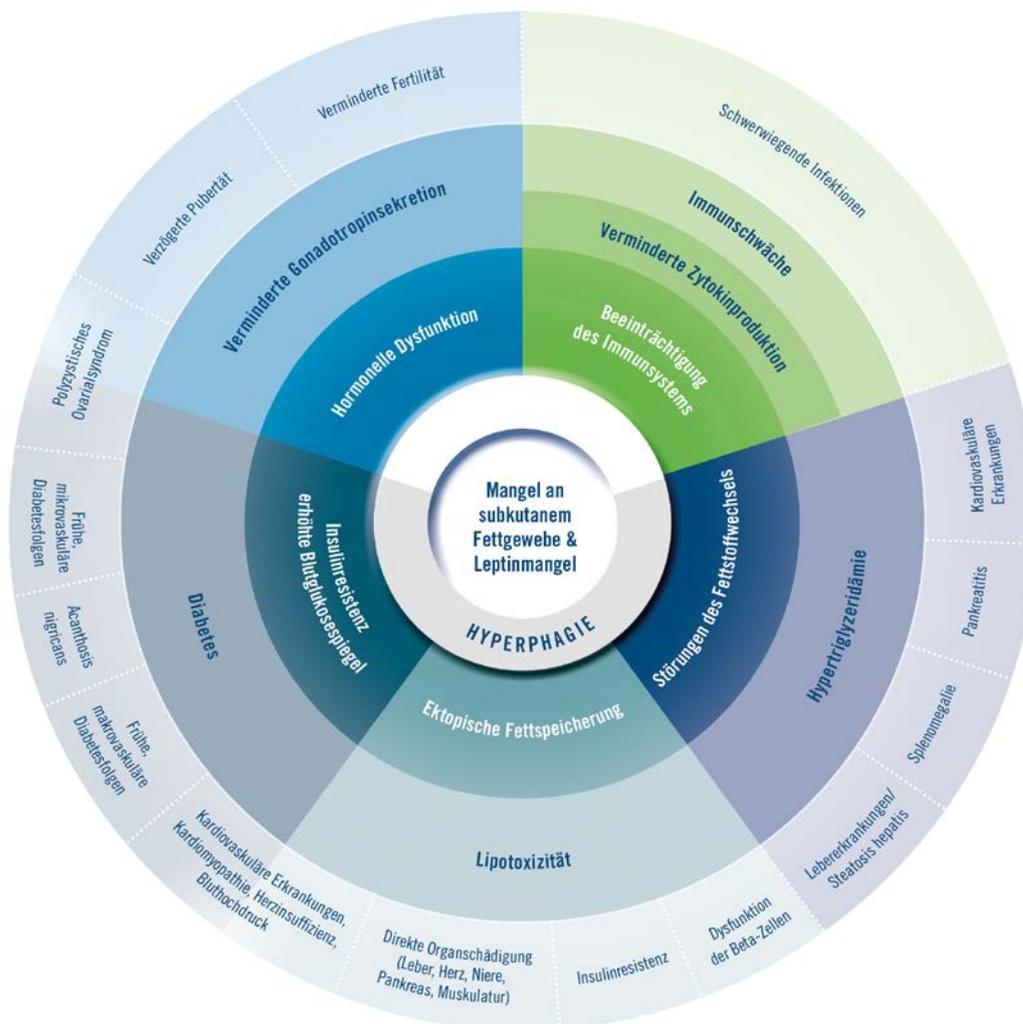


Abbildung 3-3: Lipodystrophie-Symptomatik

### *Lebensqualität*

Der partielle und generalisierte subkutane Fettgewebsverlust, insbesondere in Kombination mit der Fettsakkumulation bei Patienten mit partieller Lipodystrophie, hat einen deutlichen Einfluss auf das äußere Erscheinungsbild der LD-Patienten (siehe Abbildung 3-1). In Kombination mit der komplexen Symptomatik ist die Lebensqualität der LD-Patienten eingeschränkt. Dhankar *et al.* (2015) haben die gesundheitsbezogene Lebensqualität von LD-Patienten aus dem Lipodystrophy Connect Register ausgewertet und berichten einen mittleren EQ-5D (European Quality of Life 5-Dimensions)-Score von 0,67 (Standardabweichung 0,11). Dieser ist sehr viel niedriger als der mittlere EQ-5D-Score der Normalbevölkerung von 0,866 [31].

Eine weitere Beeinträchtigung der Lebensqualität ist durch eine intellektuelle Einschränkung bei CGL-Patienten gegeben. In einer Analyse von Van Maldergem *et al.* (2002) wurde dies bei CGL-Patienten mit einer BSCL2-Mutation festgestellt (basierend auf einer Analyse des Intelligenzquotienten) [8].

### **Zielpopulation**

Metreleptin wird als Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels in Kombination mit einer Diät bei angeborener oder erworbener generalisierter sowie bei familiärer oder erworbener partieller LD, mit Ausnahme der HIV-assoziierten LD, angewendet [5].

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Derzeit sind in der Indikation der Folgen eines Leptinmangels in Zusammenhang mit der angeborenen oder erworbenen generalisierten sowie familiären oder erworbenen partiellen Lipodystrophie keine Arzneimittel außer Metreleptin zugelassen. Die momentane Therapie der LD (GL und PL) 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 [3]. Die Hauptcharakteristik der LD ist das fehlende subkutane Fettgewebe, welches nicht wiederhergestellt werden kann. Somit kann es keine Heilung der LD geben. Durch das Fehlen des subkutanen Fettgewebes kommt es neben der Reduktion der Fettspeicherkapazität auch zu einem Leptinmangel, der aufgrund der vielfältigen physiologischen Funktionen von Leptin maßgeblich an der Entwicklung der schwerwiegenden Folgekrankheiten beteiligt ist. Die konventionelle symptomatische Therapie adressiert allerdings nicht den Leptinmangel.

Im Folgenden wird auf die verfügbaren Therapiemöglichkeiten hinsichtlich der verschiedenen auftretenden LD-Symptome eingegangen. Diese basieren auf Empfehlungen zu Diagnose und Management von LD-Syndromen der multinationalen endokrinologischen Fachgesellschaften [1; 3].

Die Behandlung der häufig entstehenden Insulinresistenz und/oder des Diabetes mellitus bei LD-Patienten kann durch die Behandlung mit Metformin, Insulin oder Thiazolidindionen erfolgen. Dabei ist Metformin aufgrund seiner appetitreduzierenden und insulinsparenden Wirkung zunächst Mittel der Wahl. Der Einsatz von Sulfonylharnstoffen ist aus pathophysiologischer Sicht bei Lipodystrophie nicht angezeigt, da sie die Insulinresistenz nicht beeinflussen. Bei Patienten mit einem erhöhten Insulinbedarf aufgrund einer schweren Insulinresistenz kann die Anwendung von Insulin glargin und Insulin degludec in Betracht gezogen werden. Für Patienten mit PL wird die Therapie mit Thiazolidindionen empfohlen, die zu einer Verbesserung der metabolischen Veränderungen führen kann. Allerdings können unter der Therapie mit Thiazolidindionen regionale Fettansammlungen auftreten [32]. Durch die Therapie der Insulinresistenz wird auch das sekundäre PCOS und die Acanthosis nigricans verbessert.

LD-Patienten zeigen außerdem aufgrund der verringerten Fettspeicheraktivität und den durch den Leptinmangel bedingten unstillbaren Hunger mit Hyperphagie die metabolische Komplikation der Hypertriglyceridämie. Statine gelten hier als Mittel der Wahl. Bei einem Triglyceridspiegel > 500 mg/dl können Fibrate und/oder langkettige Omega-3-Fettsäuren zur Therapie eingesetzt werden. Diese können ebenfalls bei einem niedrigeren Triglyceridspiegel von > 200 mg/dl in Erwägung gezogen werden. Aufgrund der erhöhten kardiovaskulären Komplikationen bei LD-Patienten werden im Vergleich zu Patienten, bei denen der Risikofaktor LD nicht besteht, strengere Zielwerte angestrebt [3]. Da ein erhöhtes Risiko für Myopathien unter der Therapie mit Statinen und Fibraten vorliegt, sollte die Therapie mit diesen bei LD-Patienten mit Myositis oder muskulärer Dystrophie mit Vorsicht erfolgen [33]. Bei schwerer Hypertriglyceridämie kann Plasmapherese eingesetzt werden, diese muss allerdings regelmäßig wiederholt werden [34].

Das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten mit Lipodystrophie und Diabetes mellitus sind ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker [3; 1].

Für die Behandlung der Fettleber im Rahmen der LD ist eine Ernährungs- und Bewegungstherapie das Mittel der Wahl [1; 3].

Neben den metabolischen Komplikationen sind die LD-Syndrome durch hormonelle Komplikationen geprägt. Diese können mit Hormonersatztherapien behandelt werden. Die Anwendung von oralen Östrogenen ist aufgrund des erhöhten Risikos für schwere Hypertriglyceridämien sowie des Auftretens einer akuten Pankreatitis kontraindiziert. Die Anwendung von transdermalen Östrogenen wird empfohlen [35; 3; 1].

Außerdem ist eine hypokalorische Diät die tragende Säule der LD-Therapie, da die Fettspeicheraktivität aufgrund des fehlenden subkutanen Fettgewebes bei LD begrenzt ist. Durch die Deutsche Gesellschaft für Ernährung wird eine hypokalorische Ernährung empfohlen, d. h. Reduktion oder Verzicht auf Zucker, bei gleichzeitiger Empfehlung von Fetten mit einfach ungesättigten Fettsäuren und Omega-3-Fettsäuren sowie von Nahrungsmitteln mit hoher Ballaststoffdichte. Für Patienten mit einer akuten Pankreatitis ist eine im Fettgehalt extrem erniedrigte Diät notwendig (< 20 g Fett pro Tag). Formula-Diäten mit mittelkettigen Triglyceriden können bei Säuglingen mit einer Hypertriglyceridämie angewendet werden. Bei LD-Patienten mit einer ausgeprägten Hyperphagie kann durch eine hypokalorische Ernährung kaum eine Verbesserung der Stoffwechselsituation erreicht werden. Für junge LD-Patienten im Wachstumsalter muss ein spezieller Diätplan erstellt werden, um Wachstumsstörungen zu vermeiden [3; 1]. Die diabetische Stoffwechsellaage lässt sich aber meist nur kurz durch eine alleinige diätetische Therapie kontrollieren. Oftmals sind frühzeitige orale Antidiabetika und/oder Insulin erforderlich.

Um eine Verbesserung der metabolischen Komplikationen zu erzielen, ist zudem eine intensive Bewegungstherapie für LD-Patienten sehr wichtig. Die Auswahl des Sportprogrammes für LD-Patienten sollte allerdings unter Beachtung der jeweiligen bestehenden Komplikationen wie z. B. Kardiomyopathie oder Hepatosplenomegalie erfolgen [1; 3].

Bei psychosozialer Beeinträchtigung der LD-Patienten aufgrund des veränderten Aussehens und Körperbildes, einerseits bedingt durch das Fehlen von subkutanem Fettgewebe, andererseits aber auch durch die zusätzlichen Fettablagerungen bei PL-Patienten, sollte eine psychiatrische oder psychologische Therapie in Erwägung gezogen werden. Plastisch-chirurgische Eingriffe können für LD-Patienten ebenfalls in Frage kommen. Bei Lipoatrophie im Bereich des Gesichtes können autologer Fetttransfer (bei APL-Patienten), Hautfüllstoffe, oder Muskelimplantate eingesetzt werden. Bei Frauen werden in einigen Fällen außerdem Brustimplantate verwendet [11; 3].

Die beschriebenen symptomatischen Therapiemöglichkeiten der LD sind meistens in ihrer klinischen Wirksamkeit nicht ausreichend, da diese nicht den zugrunde liegenden Leptinmangel, der durch das Fehlen des subkutanen Fettgewebes entsteht und für die metabolischen und hormonellen Komplikationen mitverantwortlich ist, adressieren. Die Progression der LD kann durch die symptomatische Therapie ebenfalls nicht aufgehalten werden, wodurch sich schwerwiegende klinische Zustände manifestieren können und der Patient dann nicht mehr auf diese Therapie anspricht. Außerdem können einige Komplikationen der LD nicht behandelt werden. Zurzeit sind keine wirksamen Therapien für die Behandlung der Fettleber (Steatohepatitis) und der NASH im Rahmen der Lipodystrophie 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 der Circulus vitiosus nur mit einer Substitution von Leptin durchbrochen werden. Dieser therapeutische Bedarf kann nun mit Metreleptin, einem Leptin-Analogen, gedeckt werden.

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

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Für die Prävalenz der unterschiedlichen Formen der Lipodystrophie liegen Angaben aus den Orphan Drug Designations vor, welche in Tabelle 3-3 zusammengefasst sind. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche zur Ermittlung epidemiologischer Kenngrößen durchgeführt, um die Angaben aus den Orphan Designations zu ergänzen (siehe Tabelle 3-3). Hierbei wurde eine Publikation als relevant identifiziert.

Tabelle 3-3: Prävalenz der Lipodystrophie nach Angaben aus den Orphan Drug Designations

Prävalenzangaben pro 1 Mio. Einwohner	Kongenitale GL (Berardinelli-Seip-Syndrom) [36]	Erworbene GL (Lawrence-Syndrom) [37]	Familiäre PL [38]	Erworbene PL (Barraquer-Simons-Syndrom) [39]
Orphan Drug Designation	5	10	20	10

GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie

In der von Chiquette *et al.* durchgeführten Untersuchung wurden fünf EMR (Electronic Medical Record)-Datenbanken sowie vier Literaturdatenbanken im Zeitraum von 2012 bis 2014 durchsucht, um die Prävalenz der an Lipodystrophie erkrankten Patienten zu bestimmen. Da diese umfassende Untersuchung die bisher beste Evidenz zur Epidemiologie der Lipodystrophie liefert, werden diese Zahlen der Berechnung für die Anzahl der Patienten in

Deutschland zugrunde gelegt. Die Angaben der Orphan Drug Designations scheinen angesichts der genannten Untersuchung zu hoch. Zudem lässt sich nicht exakt bestimmen, worauf die Angaben beruhen. Sie finden daher keine weitere Berücksichtigung.

Tabelle 3-4: Prävalenz der Lipodystrophie nach Angaben aus der systematischen Literaturrecherche für GL Patienten

Erkrankung	GL	
	Untere Grenze	Obere Grenze
Prävalenzangaben pro 1 Mio. Einwohner		
Chiquette <i>et al.</i> 2017 EMR Datenbanken + Literatur [40]	0,2	1
Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung (Stand zum 30.09.2017: 82 740 900 <sup>#</sup> )	17	83
Bezogen auf die GKV-Versicherten (87,3 %*)	15	73
# Quelle: [41]		
* GKV-Versicherte im Jahr 2017: 72 228 741 [42]		
GL = generalisierte Lipodystrophie; EMR = Electronic Medical Record; GKV = gesetzliche Krankenversicherung		

Tabelle 3-5: Prävalenz der Lipodystrophie nach Angaben aus der systematischen Literaturrecherche für PL Patienten

Erkrankung	PL	
	Untere Grenze	Obere Grenze
Prävalenzangaben pro 1 Mio. Einwohner		
Chiquette <i>et al.</i> 2017 EMR Datenbanken + Literatur [40]	1,7	2,8
Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung (Stand zum 30.09.2017: 82 740 900 <sup>#</sup> )	141	232
Anteil PL-Patienten, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte <sup>1</sup>	41	67
Bezogen auf die GKV-Versicherten (87,3 %*)	36	59
# Quelle: [41]		
* GKV-Versicherte im Jahr 2017: 72 228 741 [42]		
<sup>1</sup> Hinweis: Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [5] schränkt die Anwendung von Metreleptin bei PL-Patienten auf Patienten ein, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte. Der Anteil dieser Patienten wird in Anlehnung an den in der Studie NIH 991265/20010769 identifizierten Anteil an Patienten, die nach metabolischen Kriterien eine schwerere Ausprägung der Erkrankung hatten (in Modul 4A bezeichnet als „PL-Subgruppe“), mit 29 % berechnet. Das heißt, von den identifizierten PL-Patienten in der Gesamtbevölkerung kommen 29 % für eine Behandlung mit Metreleptin in Frage.		
PL = partielle Lipodystrophie; EMR = Electronic Medical Record; GKV = gesetzliche Krankenversicherung		

Für die erworbene Lipodystrophie finden sich in der Literatur Angaben zu einem höheren Anteil von Frauen unter den Betroffenen, die von einem Geschlechterverhältnis Frauen : Männer von 3 : 1 für die generalisierte und 4 : 1 für die partielle Form ausgehen [1; 42]. Angesichts des generell extrem seltenen Auftretens der Erkrankung und auf Basis der recherchierten Prävalenz der verschiedenen Formen der Lipodystrophie kann die Erkrankung sogar als „Ultra-Orphan Disease“ mit einer Prävalenz von unter 1 : 50 000 bezeichnet werden [43]. Daher wurde auf eine getrennte Darstellung des Geschlechteranteils verzichtet. Das Anwendungsgebiet von Metreleptin umfasst Patienten ab 2 Jahren mit generalisierter Lipodystrophie sowie Patienten ab 12 Jahren mit partieller Lipodystrophie [5]. Für die Ableitung der Größe der Zielpopulation werden Patienten, welche die Alterskriterien der Indikation nicht erfüllen, nicht herausgerechnet, da zum einen keine zuverlässigen Informationen über deren Anteil vorliegen und zum anderen anzunehmen ist, dass deren Zahl vernachlässigbar gering ist. Es erfolgt somit eine geringfügige Überschätzung der Zielpopulation.

Insgesamt kann eine Gesamtanzahl von 58 Patienten als Untergrenze (17 GL-Patienten und 41 PL-Patienten) und von 150 Patienten als Obergrenze (83 GL-Patienten und 67 PL-Patienten) angenommen werden (Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5).

Nach dieser Berechnung ergibt sich für die GKV eine Anzahl von 15 – 73 Patienten mit GL (Tabelle 3-4) und 36 – 59 Patienten mit PL (Tabelle 3-5), so dass insgesamt 51 – 132 Patienten in der GKV die von der zugelassenen Indikation umfasste Zielpopulation bilden.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Zuverlässige Vorhersagen zur Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der verschiedenen Formen der Lipodystrophie lassen sich nicht treffen. Allerdings handelt es sich zum Teil um eine Erbkrankheit, so dass hier von gleichbleibender Inzidenz und damit von einer weitgehend unveränderten Prävalenz ausgegangen werden kann. Für die erworbene Form der GL und PL sind bisher keine Ursachen oder Risikofaktoren bekannt, welche eine Einschätzung zur Änderung der Inzidenz begründen.

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung*

*kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Metreleptin (Myalepta®) Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie	58 – 150	51 – 132

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Basis der Bestimmung der Prävalenz der GL und PL bildet die systematische Literaturrecherche (vgl. Tabelle 3-4). Durch die Angabe der Prävalenz als Spanne ist eine Unsicherheit bereits berücksichtigt. Auf eine zusätzliche Erweiterung der Spanne wird aufgrund der geringen Patientenzahl verzichtet. Basierend auf den Angaben bei Destatis zum 30.09.2017 beträgt die Bevölkerungszahl in Deutschland 82 740 900 Personen [41]. Im Jahr 2017 waren in Deutschland durchschnittlich 72 228 741 der Einwohner gesetzlich krankenversichert [42]. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung ergibt sich ein Anteil von 87,3 %. Unter Annahme dieses Prozentsatzes errechnen sich unter Verwendung der oben angegebenen Prävalenzspannen 51 – 132 GKV-versicherte Patienten mit einer GL oder einer PL, bei welcher durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Metreleptin (Myalepta®)	Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie	Gering	51 – 132

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Für das Ausmaß des Zusatznutzens wird „gering“ beansprucht. Eine detaillierte Herleitung des Zusatznutzens findet sich in Modul 4.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurden die Orphan Designations der verschiedenen Formen der Lipodystrophie sowie Veröffentlichungen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes und dem Statistischen Bundesamt (Destatis) herangezogen. Zur Bestimmung epidemiologischer Kenngrößen wurde eine systematische Literaturrecherche in der bibliographischen Datenbank MEDLINE durchgeführt. Diese lieferte ein Ergebnis von insgesamt 287 Publikationen. Die weitere Selektion der Treffer erfolgte anhand der in Tabelle 3-8 genannten Ausschlusskriterien. Nach Durchsicht der Titel und Abstracts reduzierte sich die Anzahl der Treffer auf vier. Diese vier verbliebenen Ergebnisse wurden anhand ihres Volltextes individuell gesichtet.

Tabelle 3-8: Im Volltext gesichtete Quellen zur Prävalenz der Lipodystrophie

Quelle	Ausschlussgrund <sup>1</sup>
Chiquette <i>et al.</i> 2017 [40]	eingeschlossen
de Azevedo Medeiros <i>et al.</i> 2017 [44]	A3
Polyzos <i>et al.</i> 2017 [45]	A2/A5
Quinn <i>et al.</i> 2017 [46]	A2/A5
<sup>1</sup> Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Publikationen:	
A1	Fokus auf eine andere Indikation als Lipodystrophie
A2	Treffer ist keine epidemiologische Studie
A3	Daten sind nicht mit Deutschland vergleichbar oder nicht auf die deutsche Bevölkerung übertragbar
A4	Treffer bildet die Zielpopulation nicht oder nur teilweise ab (z. B. nur Kinder und Jugendliche)
A5	Keine dossierrelevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz

Insgesamt konnte eine Veröffentlichung in die Analyse einbezogen werden. Abbildung 3-4 gibt in einem Flussdiagramm den Prozess der Filterung für die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche wieder.

Tabelle 3-9: Suchstrategie zur systematischen Literaturrecherche für Epidemiologie

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	24.07.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	familial partial lipodystrophies[Mesh]	128
#2	berardinelli seip congenital lipodystrophy[Mesh]	159
#3	congenital generalized lipodystrophies[Mesh]	159
#4	Lipodystrophy, Partial, Acquired [Supplementary Concept]	61
#5	acquired lipodystroph*	48
#6	partial lipodystroph*	615
#7	congenital lipodystroph*	162
#8	familial lipodystroph*	21
#9	Berardinelli Seip	178
#10	Lawrence Syndrome	1324
#11	Barraquer Simons	65
#12	leptin deficien*	1304
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	3387
#14	(((((Epidemiology[Mesh]) OR epidemiolog*[tiab]) OR prevalen*[tiab]) OR inciden*[tiab]) OR regist*[tiab]) OR cohort-stud*[tiab])	1963963
#15	#13 AND #14	287

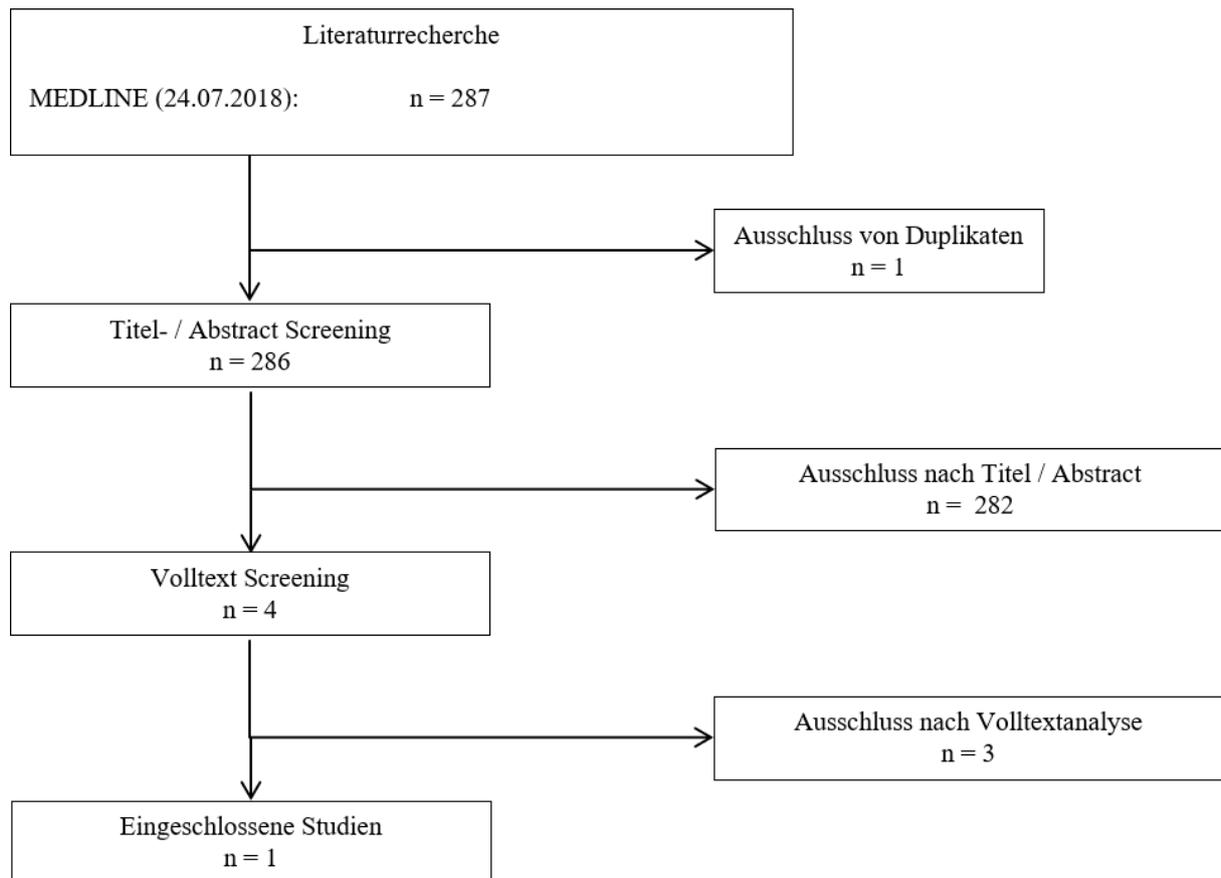


Abbildung 3-4: Flussdiagramm der systematischen Recherche zur Epidemiologie

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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.

1. Brown, R. J., Araujo-Vilar, D., Cheung, P. T., Dunger, D., Garg, A., Jack, M., Mungai, L., Oral, E. A., Patni, N., Rother, K. I., von Schnurbein, J., Sorkina, E., Stanley, T., Vigouroux, C., Wabitsch, M., Williams, R. & Yorifuji, T. 2016. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 101, 4500-11.
2. Garg, A. 2004. Acquired and Inherited Lipodystrophies. *New Engl. J. Med.*, 350, 1220-34.
3. Miehle, K., von Schnurbein, J., Fasshauer, M., Stumvoll, M., Borck, G. & Wabitsch, M. 2017. Lipodystrophie-Erkrankungen. *medizinische genetik*, 29, 374-88.
4. Chen, D., Misra, A. & Garg, A. 2002. Clinical review 153: Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 4845-56.

5. European Medicines Agency (EMA) 2018. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Myalepta®.
6. Rodriguez, A. J., Mastronardi, C. A. & Paz-Filho, G. J. 2015. New advances in the treatment of generalized lipodystrophy: role of metreleptin. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 11, 1391-400.
7. Gupta, N., Asi, N., Farah, W., Almasri, J., Barrionuevo, P., Alsawas, M., Wang, Z., Haymond, M. W., Brown, R. J. & Murad, M. H. 2017. Clinical Features and Management of Non-HIV-Related Lipodystrophy in Children: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102, 363-74.
8. Van Maldergem, L., Magre, J., Khallouf, T., Gedde-Dahl, T., Delepine, M., Trygstad, O., Seemanova, E., Stephenson, T., Albott, C., Bonnici, F., Panz, V., Medina, J., Bogalho, P., Huet, F., Savasta, S., Verloes, A., Robert, J., Loret, H., de Kerdanet, M., Tubiana-Rufi, N., Megarbane, A., Maassen, J., Polak, M., Lacombe, D., Kahn, C., Silveira, E., D'Abronzio, F., Grigorescu, F., Lathrop, M., Capeau, J. & O'Rahilly, S. 2002. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J. Med. Genet.*, 39, 722-33.
9. Analysis Group June 2018. Burden of Illness Associated with Lipodystrophy in Leptin Replacement Therapy-Naïve Patients: A Longitudinal Medical Chart Review Study.
10. Akinci, B., Onay, H., Demir, T., Ozen, S., Kayserili, H., Akinci, G., Nur, B., Tuysuz, B., Nuri Ozbek, M., Gungor, A., Yildirim Simsir, I., Altay, C., Demir, L., Simsek, E., Atmaca, M., Topaloglu, H., Bilen, H., Atmaca, H., Atik, T., Cavdar, U., Altunoglu, U., Aslanger, A., Mihci, E., Secil, M., Saygili, F., Comlekci, A. & Garg, A. 2016. Natural History of Congenital Generalized Lipodystrophy: A Nationwide Study From Turkey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101, 2759-67.
11. Garg, A. 2011. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96, 3313-25.
12. Fiorenza, C. G., Chou, S. H. & Mantzoros, C. S. 2011. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 7, 137-50.
13. Javor, E. D., Ghany, M. G., Cochran, E. K., Oral, E. A., DePaoli, A. M., Premkumar, A., Kleiner, D. E. & Gorden, P. 2005. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology*, 41, 753-60.
14. Handelsman, Y., Oral, E. A., Bloomgarden, Z. T., Brown, R. J., Chan, J. L., Einhorn, D., Garber, A. J., Garg, A., Garvey, W. T., Grunberger, G., Henry, R. R., Lavin, N., Tapiador, C. D. & Weyer, C. 2013. THE CLINICAL APPROACH TO THE DETECTION OF LIPODYSTROPHY – AN AACE CONSENSUS STATEMENT. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 19, 107-16.
15. Bluher, S. & Mantzoros, C. S. 2009. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89, 991S-7S.
16. 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.
17. Kershaw, E. E. & Flier, J. S. 2004. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89, 2548-56.
18. 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.

19. 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.
20. Agarwal, A. K., Simha, V., Oral, E. A., Moran, S. A., Gorden, P., O’Rahilly, S., Zaidi, Z., Gurakan, F., Arslanian, S. A., Klar, A., Ricker, A., White, N. H., Bindl, L., Herbst, K., Kennel, K., Patel, S. B., Al-Gazali, L. & Garg, A. 2003. Phenotypic and Genetic Heterogeneity in Congenital Generalized Lipodystrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 4840-7.
21. Nordestgaard, B. G., Benn, M., Schnohr, P. & Tybjaerg-Hansen, A. 2007. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*, 298, 299-308.
22. Misra, A., Peethambaram, A. & Garg, A. 2004. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 83, 18-34.
23. Diker-Cohen, T., Cochran, E., Gorden, P. & Brown, R. J. 2015. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 100, 1802-10.
24. Müller-Wieland, D., Petermann, A., Nauck, M., Heinemann, L., Kerner, W., Müller, U. & Landgraf, R. 2016. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 11, S78-S81.
25. Gorden, P., Lupsa, B. C., Chong, A. Y. & Lungu, A. O. 2010. Is there a human model for the 'metabolic syndrome' with a defined aetiology? *Diabetologia*, 53, 1534-6.
26. Lupsa, B. C., Sachdev, V., Lungu, A. O., Rosing, D. R. & Gorden, P. 2010. Cardiomyopathy in Congenital and Acquired Generalized Lipodystrophy: A Clinical Assessment. *Medicine*, 89, 245-50.
27. Garg, A. 2000. Gender Differences in the Prevalence of Metabolic Complications in Familial Partial Lipodystrophy (Dunnigan Variety)\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 1776-82.
28. Brown, R. J., Meehan, C. A. & Gorden, P. 2015. Leptin Does Not Mediate Hypertension Associated With Human Obesity. *Cell*, 162, 465-6.
29. Javor, E. D., Moran, S. A., Young, J. R., Cochran, E. K., DePaoli, A. M., Oral, E. A., Turman, M. A., Blackett, P. R., Savage, D. B., O’Rahilly, S., Balow, J. E. & Gorden, P. 2004. Proteinuric Nephropathy in Acquired and Congenital Generalized Lipodystrophy: Baseline Characteristics and Course during Recombinant Leptin Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 3199-207.
30. Vantyghem, M. C., Vincent-Desplanques, D., Defrance-Faivre, F., Capeau, J., Fermon, C., Valat, A. S., Lascols, O., Hecart, A. C., Pigny, P., Delemer, B., Vigouroux, C. & Wemeau, J. L. 2008. Fertility and Obstetrical Complications in Women with LMNA-Related Familial Partial Lipodystrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 2223-9.
31. Dhankhar, P., Isupov, T., Araujo-Vilar, D., Brown, R., Garg, A., Jae, D. H., Rangel Miller, V., Oral, E. & Stratton, A. 2015. Estimating Quality of Life of Patients with Lipodystrophy. *Value Health*, 18, A292.
32. Luedtke, A., Boschmann, M., Colpe, C., Engeli, S., Adams, F., Birkenfeld, A. L., Haufe, S., Rahn, G., Luft, F. C., Schmidt, H. H. & Jordan, J. 2012. Thiazolidinedione response in familial lipodystrophy patients with LMNA mutations: a case series. *Horm. Metab. Res.*, 44, 306-11.

33. Settergren, J., Eiermann, B. & Mannheimer, B. 2013. Adherence to Drug Label Recommendations for Avoiding Drug Interactions Causing Statin-Induced Myopathy– A Nationwide Register Study. *PLoS One*, 8, e69545.
34. Bolan, C., Oral, E. A., Gorden, P., Taylor, S. & Leitman, S. F. 2002. Intensive, Long-Term Plasma Exchange Therapy for Severe Hypertriglyceridemia in Acquired Generalized Lipodystrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87, 380-4.
35. Walsh, B. W., Schiff, I., Rosner, B., Greenberg, L., Ravnikar, V. & Sacks, F. M. 1991. Effects of Postmenopausal Estrogen Replacement on the Concentrations and Metabolism of Plasma Lipoproteins. *New Engl. J. Med.*, 325, 1196-204.
36. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation – Metreleptin for the treatment of Berardinelli-Seip syndrome.
37. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation – Metreleptin for the treatment of Lawrence syndrome.
38. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation – Metreleptin for the treatment of familial partial lipodystrophy.
39. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation – Metreleptin for the treatment of Barraquer-Simons syndrome.
40. Chiquette, E., Oral, E. A., Garg, A., Araujo-Vilar, D. & Dhankhar, P. 2017. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 10, 375-83.
41. Destatis 2018. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 Stand 30.09.2017.
42. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2017 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13), Stand 20.03.2018.
43. Schuller, Y., Hollak, C. E. & Biegstraaten, M. 2015. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe - a systematic review. *Orphanet J. Rare Dis.*, 10, 92.
44. de Azevedo Medeiros, L. B., Candido Dantas, V. K., Craveiro Sarmiento, A. S., Agnez-Lima, L. F., Meireles, A. L., Xavier Nobre, T. T., de Lima, J. G. & de Melo Campos, J. T. A. 2017. High prevalence of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy in Rio Grande do Norte State, Northeast Brazil. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 9, 80.
45. Polyzos, S. A. & Mantzoros, C. S. 2017. Lipodystrophy: Time for a global registry and randomized clinical trials to assess efficacy, safety and cost-effectiveness of established and novel medications. *Metabolism*, 72, A4-A10.
46. Quinn, K. & Purcell, S. M. 2017. Lipodystrophies. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Metreleptin (Myalepta®)	Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie	Kontinuierlich	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Injektion sollte jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt angewendet werden. Sie kann zu jeder Tageszeit ohne Rücksicht auf Mahlzeiten angewendet werden [1].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Metreleptin (Myalepta®)	Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie	Kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Metreleptin (Myalepta®)	Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Komplikationen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie	365	0,82 – 10 mg	912,5 – 3650 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde auf Basis der Angaben zur Dosierung aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels pro Patient und Jahr eingeschätzt [1]. Für Kinder im Alter von 2 Jahren wird zur Berechnung ein Durchschnittsgewicht von 13,7 kg (Mädchen 13,3 kg und Jungen 14,1 kg) angenommen [2]. Bei 0,06 mg/kg und 13,7 kg Körpergewicht wird 0,82 mg pro Tag verabreicht, was als untere Grenze des täglichen Verbrauchs angenommen wird. Als obere Grenze wird die maximale Tagesdosis einer Frau mit > 40 kg von 10 mg angesetzt.

#### Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis von Metreleptin hängt vom Körpergewicht ab wie in Tabelle 3-13 angegeben. Die Behandlung wird mit einer Startdosis begonnen, welche dann basierend auf dem klinischen Ansprechen des Patienten bis zu der in Tabelle 3-13 aufgeführten maximalen Tagesdosis angepasst werden kann. Dabei ist ein klinisches Ansprechen definiert als Reduktion des HbA1c um 0,5 % und/oder 25%ige Verringerung des Insulinbedarfs und/oder eine 15%ige Verringerung der Triglyceride.

*Dosisanpassungen*

Je nach klinischem Ansprechen des Patienten (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 3-13 angegebene Höchstdosis erhöht werden.

Tabelle 3-13: Empfohlene Dosis von Metreleptin

<b>Körpergewicht bei Behandlungsbeginn</b>	<b>Tagesdosis bei Behandlungsbeginn (Injektionsvolumen)</b>	<b>Dosisanpassungen (Injektionsvolumen)</b>	<b>Tageshöchstdosis (Injektionsvolumen)</b>
<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)
Quelle: [1]			

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Metreleptin (Myalepta®) 11,3 mg	2.655,87 €	2.505,70 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 148,40 € <sup>b</sup> )
Metreleptin (Myalepta®) 5,8 mg	1.352,81 €	1.276,75 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 74,29 € <sup>b</sup> )
Metreleptin (Myalepta®) 3,0 mg	681,01 €	642,14 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 37,10 € <sup>b</sup> )
a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a SGB V) und Apothekenrabatt (§ 130 SGB V), wurden ebenfalls basierend auf den der Lauer-Taxe® für die Meldung zur Markteinführung vorgelegten Angaben entnommen.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nicht zutreffend				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so*

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Nicht zutreffend				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile

*ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Metreleptin (Mylepta®)	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: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Myalepta® stellt das erste auf den Markt verfügbare Arzneimittel mit einer Zulassung für Patienten mit Leptinmangel und Lipodystrophie dar. Aus diesem Grund kann die Entwicklung des Versorgungsanteils, d. h. des Anteils der Patienten, die Metreleptin erhalten, nur geschätzt werden.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Behandlung mit Metreleptin beträgt zwischen 51 und 132 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.4). Es stehen keine medikamentösen Therapiealternativen zur Verfügung, so dass eine Behandlung mit Metreleptin grundsätzlich für jeden der im Indikationsgebiet erfassten Patienten möglich ist, sofern keine Kontraindikationen bestehen.

### **Kontraindikationen**

Metreleptin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Belastbare Aussagen, wie viele Patienten von den Kontraindikationen betroffen sind, lassen sich nicht angeben. Daher sind keine Auswirkungen auf die Versorgungsanteile für Metreleptin abschätzbar.

### **Therapieabbrüche**

In den NIH-Studien brachen insgesamt 38 von 107 Patienten (36 %) die Studie vorzeitig ab. Ein Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat nur bei einem Patienten (0,9 %) auf und fehlende Wirksamkeit wurde für 6 der 107 Patienten (5,6 %) als Grund des Abbruchs angegeben. In der FHA-Studie brachen 24 von 41 Patienten (59 %) die Studie vorzeitig ab. Bei 9,4 % der Patienten waren die Abbrüche auf unerwünschte Ereignisse zurückzuführen. Ein Abbruch der Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit kam in dieser Studie nicht vor (siehe Modul 4).

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Metreleptin wird voraussichtlich überwiegend im ambulanten Bereich angewendet. Eine Unterscheidung in den ambulanten und stationären Bereich erscheint vor diesem Hintergrund nicht notwendig.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, wird auf eine Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern*

*erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Maßgeblich für die Angaben zum Anwendungsbereich und zur Dosierung von Metreleptin sind die Zulassungsunterlagen, insbesondere die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Wo notwendig, wurde entsprechende Fachliteratur per Handsuche identifiziert. Die Kosten wurden entsprechend den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers abgebildet.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2018. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Myalepta®.
2. Stolzenberg, H., Kahl, H. & Bergmann, K. E. 2007. [Body measurements of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50, 659-69.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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) [1].

#### 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 3-18 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® alle 6 Monate empfohlen.

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

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis für Metreleptin

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

Körpergewicht bei Behandlungsbeginn	Tagesdosis bei Behandlungsbeginn (Injektionsvolumen)	Dosisanpassungen (Injektionsvolumen)	Tageshöchstdosis (Injektionsvolumen)
Frauen > 40 kg	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 3-19 angegebene Höchstdosis erhöht werden. Die maximal verträgliche Dosis kann unter der in Tabelle 3-19 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).

#### *Absetzen bei Patienten, bei denen ein Risiko für Pankreatitis besteht*

Wenn Myalepta<sup>®</sup> bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Pankreatitis (z. B. Pankreatitis in der Anamnese, schwere Hypertriglyceridämie) abgesetzt werden soll, wird ein Ausschleichen über einen Zeitraum von zwei Wochen in Verbindung mit einer fettarmen Diät empfohlen. Während des Ausschleichens muss der Triglyceridspiegel überwacht werden und es sollte erwogen werden, ggf. Lipidsenker anzuwenden bzw. deren Dosis anzupassen. Anzeichen bzw. Symptome, die auf eine Pankreatitis hindeuten, sollten entsprechend klinisch abgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Versäumte Anwendung*

Falls eine Anwendung versäumt wurde, muss diese sobald wie möglich nachgeholt werden und der normale Dosierungsplan sollte am folgenden Tag wiederaufgenommen werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Die klinischen Studien mit Metreleptin umfassten nicht genügend Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, um festzustellen, ob sie anders als jüngere Patienten reagieren. Allgemein sollte die Dosis bei älteren Patienten mit Vorsicht ausgewählt und geändert werden, auch wenn keine besondere Dosisanpassung empfohlen wird.

##### *Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion*

Metreleptin wurde nicht an Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion untersucht. Es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Metreleptin bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren mit generalisierter LD sowie bei Kindern im Alter von 0 bis 12 Jahren mit partieller LD ist nicht erwiesen. Bei Kindern mit generalisierter LD, insbesondere unter 6 Jahren, liegen nur sehr begrenzte Daten vor.

#### 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).

Tabelle 3-20: Dosisberechnung

<b>Gewicht und Geschlecht</b>	<b>Berechnung der Ausgangsdosis</b>
Einmal tägliche Gabe für Männer und Frauen ≤ 40 kg	<p>Gewicht (kg) x 0,06 mg/kg = jeweilige tägliche Dosis des Patienten in mg            Gewicht (kg) x 0,012 ml/kg = jeweiliges Injektionsvolumen bei Behandlungsbeginn in ml</p> <p>Beispiel:            Die Behandlung eines Patienten mit einem Körpergewicht von 25 kg wird mit 0,06 mg Myalepta®/kg eingeleitet. Die jeweilige Patientendosis beträgt 1,5 mg            Die Behandlung eines Patienten mit einem Körpergewicht von 25 kg wird mit 0,012 ml/kg = 0,3 ml Myalepta®-Injektionslösung/kg eingeleitet</p>
Einmal tägliche Gabe für Männer > 40 kg	<p>Jeweilige Patientendosis in mg = 2,5 mg            Einmal täglich zu injizierende Dosis = 0,5 ml</p>
Einmal tägliche Gabe für Frauen > 40 kg	<p>Jeweilige Patientendosis in mg = 5 mg            Einmal täglich zu injizierende Dosis = 1 ml</p>

Tabelle 3-21: Zur Rekonstitution von Myalepta® mit Wasser für Injektionszwecke benötigte Spritze

Spritze	Außendurchmesser und Länge der Nadel
3,0 ml	21G 40 mm Nadel

Tabelle 3-22: Zur Anwendung jeder Myalepta®-Dosis benötigte Spritze

Spritze	Außendurchmesser und Länge der Nadel	Zu verabreichender Dosisbereich von Myalepta®
0,3 ml U100 Insulinspritze	30G 8 mm-Nadel	Für Dosen von: ≤ 1,5 mg / ≤ 0,3 ml Volumen täglich
1,0 ml	30G 13 mm-Nadel	Für Dosen von: > 1,5 – 5 mg / 0,3 – 1,0 ml Volumen täglich
2,5 ml	30G 13 mm-Nadel	Für Dosen von: > 5 – 10 mg / > 1,0 ml Volumen täglich

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger sollte zur Berechnung der Dosis das tatsächliche Körpergewicht bei Behandlungsbeginn verwendet werden; bei denjenigen, die 25 kg oder weniger wiegen, kann die Anfangsdosis der Tabelle 3-23 entnommen werden.

Tabelle 3-23: Umrechnung der Dosis in Einheiten bei der 0,3-ml-U100-Insulinspritze

Gewicht des Kindes	Myalepta® Dosis	Tatsächliches Volumen der Lösung*	Gerundetes Volumen der Lösung	Zu injizierendes Volumen in Einheiten bei Verwendung der 0,3-ml-Spritze
9 kg	0,54 mg	0,108 ml	0,10 ml	10
10 kg	0,60 mg	0,120 ml	0,12 ml	12
11 kg	0,66 mg	0,132 ml	0,13 ml	13
12 kg	0,72 mg	0,144 ml	0,14 ml	14
13 kg	0,78 mg	0,156 ml	0,15 ml	15
14 kg	0,84 mg	0,168 ml	0,16 ml	16
15 kg	0,90 mg	0,180 ml	0,18 ml	18
16 kg	0,96 mg	0,192 ml	0,19 ml	19
17 kg	1,02 mg	0,204 ml	0,20 ml	20
18 kg	1,08 mg	0,216 ml	0,21 ml	21
19 kg	1,14 mg	0,228 ml	0,22 ml	22
20 kg	1,20 mg	0,240 ml	0,24 ml	24
21 kg	1,26 mg	0,252 ml	0,25 ml	25

Gewicht des Kindes	Myalepta® Dosis	Tatsächliches Volumen der Lösung*	Gerundetes Volumen der Lösung	Zu injizierendes Volumen in Einheiten bei Verwendung der 0,3-ml-Spritze
22 kg	1,32 mg	0,264 ml	0,26 ml	26
23 kg	1,38 mg	0,276 ml	0,27 ml	27
24 kg	1,44 mg	0,288 ml	0,28 ml	28
25 kg	1,50 mg	0,300 ml	0,30 ml	30

\* Hinweis: Die Anfangsdosis und Dosissschritte sollten auf die nächsten 0,01 ml abgerundet werden

Die einmal täglich verabreichte Dosis von Myalepta® kann in Schritten wie in Tabelle 3-24 gezeigt bis zur Tageshöchstdosis gesteigert werden.

Tabelle 3-24: Berechnung der Dosisanpassung

Dosis wie folgt anpassen (falls erforderlich)	Vorgehensweise
Männer und Frauen ≤ 40 kg	<p>Gewicht (kg) x 0,02 mg/kg = Dosismengenanpassung in mg</p> <p>Beispiel: Die Behandlung eines 15 kg schweren Patienten wird mit 0,06 mg Myalepta®/kg eingeleitet. Die jeweilige Patientendosis beträgt 0,9 mg. Durch eine Dosissteigerung von 0,02 mg/kg erhöht sich die tägliche Dosis auf 0,08 mg/kg = 1,2 mg. Das tägliche Gesamtvolumen, das injiziert werden soll, ist die Gesamtdosis in mg/5, in diesem Fall beträgt es 1,2 mg/5 = 0,24 ml, was 24 Einheiten auf der 0,3 ml-Insulinspritze entspricht.</p>
Männer und Frauen > 40 kg	<p>Bei allen Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg würde eine Erhöhung der Tagesdosis um 1,25 mg oder 0,25 ml Injektionsvolumen erfolgen.</p> <p>Das tägliche Gesamtvolumen, das injiziert werden soll, ist die Gesamtdosis in mg/5.</p> <p>Beispiel: Die Behandlung eines männlichen Patienten wird mit 2,5 mg Myalepta® täglich eingeleitet. Durch eine Dosissteigerung von 1,25 mg erhöht sich die tägliche Dosis auf 3,75 mg.</p> <p>Das tägliche Gesamtvolumen, das injiziert werden soll, beträgt 3,75 mg/5 = 0,75 ml.</p> <p>Die tägliche Höchstdosis beträgt bei Männern und Frauen 10 mg bzw. 2 ml Injektionsvolumen.</p>

### 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 HIV-induzierter LD nicht.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Es gibt Berichte über generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Urtikaria oder generalisierter Ausschlag) bei Patienten, die Myalepta<sup>®</sup> anwenden. Anaphylaktische Reaktionen können unmittelbar nach der Anwendung von Myalepta<sup>®</sup> auftreten. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine andere schwerwiegende allergische Reaktion auf, muss Myalepta<sup>®</sup> sofort und dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

### Akute Pankreatitis im Zusammenhang mit dem Absetzen von Myalepta<sup>®</sup>

Die Nichteinhaltung des Dosierungsplans oder das abrupte Absetzen von Myalepta<sup>®</sup> kann zu einer Verschlechterung der Hypertriglyceridämie und einer damit zusammenhängenden Pankreatitis führen, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Pankreatitis (z. B. Pankreatitis in der Anamnese, schwere Hypertriglyceridämie) (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei einem Patienten eine Pankreatitis unter der Behandlung mit Metreleptin auftritt, wird empfohlen, dass die Behandlung mit Metreleptin ohne Unterbrechung fortgesetzt wird, da ein plötzlicher Abbruch der Behandlung die Erkrankung verschlimmern kann. Wenn Metreleptin aus irgendeinem Grund abgesetzt werden muss, wird ein Ausschleichen der Dosis über einen Zeitraum von zwei Wochen in Verbindung mit einer fettarmen Diät empfohlen, siehe Abschnitt 4.2. Überwachen Sie während des Ausschleichens die Triglyceridspiegel und erwägen Sie bei Bedarf, die Anwendung von Lipidsenkern zu beginnen oder deren Dosis anzupassen. Anzeichen bzw. Symptome, die auf eine Pankreatitis hindeuten, sollten entsprechend klinisch abgeklärt werden.

### Hypoglykämie bei gleichzeitiger Anwendung von Insulin und anderen Antidiabetika

Bei Patienten, die mit Myalepta<sup>®</sup> behandelt werden, besteht das Risiko einer Hypoglykämie, wenn sie mit Antidiabetika, insbesondere Insulin oder Insulinsekretagoga (z. B. Sulfonylharnstoffe) behandelt werden. In den ersten beiden Behandlungswochen können bei Insulin große Dosisreduktionen von 50 % und mehr gegenüber dem Insulinbedarf vor Behandlungsbeginn erforderlich sein. Sobald sich der Insulinbedarf stabilisiert hat, können bei einigen Patienten zur Minimierung des Hypoglykämierisikos auch Dosisanpassungen bei anderen Antidiabetika erforderlich werden.

Die Blutzuckerwerte bei Patienten mit gleichzeitiger Insulintherapie, insbesondere bei hohen Dosen, oder Insulinsekretagoga und unter Kombinationsbehandlung, müssen engmaschig überwacht werden. Patienten und Pflegepersonen sollten in der Erkennung der Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie geschult werden.

In klinischen Studien wurde eine Hypoglykämie durch die Aufnahme von Nahrung/Getränken und durch die Dosisanpassung der Antidiabetika behandelt. Bei nicht schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignissen kann eine entsprechende Diät bzw. Ernährungsumstellung als eine Alternative zur Dosisanpassung der Antidiabetika nach Maßgabe des behandelnden Arztes angesehen werden.

Patienten, die Insulin (oder andere subkutane Arzneimittel) und Myalepta<sup>®</sup> injizieren, wird empfohlen, die Injektionsstellen täglich zu wechseln.

### T-Zell-Lymphom

Fälle von T-Zell-Lymphomen (siehe Abschnitt 4.8) wurden in klinischen Studien unter der Anwendung von Myalepta<sup>®</sup> berichtet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Arzneimittelbehandlung und der Entwicklung und/oder Progression von Lymphomen konnte nicht festgestellt werden.

Nutzen und Risiko einer Behandlung sollten bei Patienten mit erworbener generalisierter LD bzw. bei Patienten mit signifikanten hämatologischen Anomalien (einschließlich Leukopenie, Neutropenie, Knochenmarkanomalien, Lymphom bzw. Lymphadenopathie) sorgfältig abgewogen werden.

### Immunogenität

In klinischen Studien traten bei Patienten sehr häufig Anti-Drug-Antikörper (ADA) gegen Metreleptin (88 %). Eine blockierende Aktivität der Reaktion zwischen Metreleptin und einem rekombinanten Leptinrezeptor wurde *in vitro* im Blut eines Großteils der Patienten beobachtet, wobei die Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Metreleptin nicht eindeutig festgestellt werden konnten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit schwerwiegenden und schweren Infektionen liegt die Fortsetzung der Behandlung mit Metreleptin im Ermessen des verschreibenden Arztes. Ein Zusammenhang zwischen der Bildung einer blockierenden Aktivität und schwerwiegenden und schweren Infektionen kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Obwohl dies in klinischen Studien nicht bestätigt wurde, können neutralisierende Antikörper theoretisch die Aktivität des endogenen Leptins beeinflussen.

### Schwangerschaft

Ungeplante Schwangerschaften können auftreten, aufgrund erneuter Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH), siehe Abschnitt 4.6.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen am Menschen durchgeführt.

Leptin ist ein Zytokin und kann die Bildung von Cytochrom P450 (CYP450) Enzymen verändern. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Metreleptin die Exposition gegenüber CYP3A-Substraten durch Enzyminduktion verringert, kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Anwendung von Metreleptin verringert sein. Deshalb sollte während der Behandlung eine weitere nicht hormonelle Verhütungsmethode in Betracht gezogen werden. Die Wirkung von Metreleptin auf CYP450-Enzyme kann bei CYP450-Substraten mit einem eng gefassten therapeutischen Index, bei denen die Dosis individuell angepasst wird, klinisch relevant sein. Nach Therapiebeginn oder Absetzen von Metreleptin sollte bei Patienten, die mit diesen Wirkstoffklassen behandelt werden, eine therapeutische Überwachung der Wirkung (z. B. Warfarin) oder der Arzneimittelkonzentrationen (z. B. Cyclosporin oder Theophyllin) durchgeführt und die individuelle Dosis des Wirkstoffs nach Bedarf eingestellt werden. Bei Patienten, die eine Behandlung mit Myalepta<sup>®</sup> beginnen, besteht das Risiko einer Hypoglykämie, wenn sie mit Antidiabetika, insbesondere Insulin oder Insulinsekretagoga, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Die Anwendung von Myalepta<sup>®</sup> wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen. Es wurden Fehlgeburten, Totgeburten und Frühgeburten bei Frauen berichtet, die während der Schwangerschaft gegenüber Metreleptin exponiert waren, obwohl es derzeit keine Hinweise gibt, die einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung nahelegen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Metreleptin oder dessen Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Endogenes Leptin ist in der Muttermilch vorhanden.

Ein Risiko für Neugeborene / Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Myalepta<sup>®</sup> zu unterbrechen ist / auf die Behandlung mit Myalepta<sup>®</sup> verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Es liegen Daten vor, die darauf hindeuten, dass Metreleptin die Fertilität aufgrund von Wirkungen auf das luteinisierende Hormon (LH) erhöhen kann, was zu einer ungeplanten Schwangerschaft führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Tierexperimentelle Studien zeigten keine negativen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Myalepta<sup>®</sup> hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da Müdigkeit und Schwindel auftreten können.

### **Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt erhielten 148 Patienten mit generalisierter und partieller LD im Rahmen klinischer Studien Metreleptin.

Die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten wurden in einer Untergruppe von Patienten mit partieller LD mit folgenden Merkmalen analysiert: 12 Jahre und älter mit einem Leptinspiegel < 12 ng/ml, TG  $\geq$  5,65 mmol/l und/oder einem HbA1c-Wert von  $\geq$  8 %.

Die Nebenwirkungen, die bei Patienten mit generalisierter LD und in der Untergruppe mit partieller LD gemeldet wurden, sind in Tabelle 7 aufgeführt. Zusätzlich werden die Nebenwirkungen von Anwendungsbeobachtungen dargestellt. Die in den klinischen Studien am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Hypoglykämie (14 %) und Gewichtsverlust (17 %).

#### Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit in Tabelle 3-25 klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq$  1/10); häufig ( $\geq$  1/100, < 1/10); gelegentlich ( $\geq$  1/1.000, < 1/100); selten ( $\geq$  1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Aufgrund der Anzahl von Patienten mit generalisierter und partieller LD, die im Rahmen von klinischen Studien behandelt wurden, können Ereignisse mit einer Häufigkeit von < 1 % nicht mit Gewissheit erkannt werden.

Tabelle 3-25: Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Patienten mit generalisierter LD und in der Untergruppe mit partieller LD unter Myalepta® im Rahmen von klinischen Studien und nach der Markteinführung gemeldet wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Häufigkeit nicht bekannt*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Grippe, Pneumonie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie	Appetit vermindert	Diabetes mellitus, Hyperphagie, Insulinresistenz
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz	
Herzerkrankungen			Tachykardie
Gefäßerkrankungen			Tiefe Beinvenenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten, Dyspnoe, Pleuraerguss
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerz, Übelkeit	Schmerzen Oberbauch, Diarrhoe Pankreatitis, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie	Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menorrhagie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung, blauer Fleck an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle	Fettgewebe vermehrt, Blutung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Unwohlsein, periphere Schwellung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Häufigkeit nicht bekannt*
Untersuchungen	Gewicht erniedrigt	Neutralisierende Antikörper	Glukose im Blut anomal, Triglyzeride im Blut erhöht, arzneimittelspezifischer Antikörper nachweisbar, glykolisiertes Hämoglobin erhöht, Gewicht erhöht

\* Weltweite Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung

### *Akute Pankreatitis im Zusammenhang mit dem Absetzen von Metreleptin*

In klinischen Studien trat bei 6 Patienten (4 mit generalisierter und 2 mit partieller LD) eine behandlungsbedingte Pankreatitis auf. In der Anamnese aller Patienten gab es Pankreatitis und Hypertriglyceridämie. Es wurde vermutet, dass ein abruptes Absetzen bzw. die Nichteinhaltung der Metreleptin-Dosierung bei 2 Patienten zum Auftreten der Pankreatitis beigetragen haben. Als Ursache der Pankreatitis wurden bei diesen Patienten die Rückkehr der Hypertriglyceridämie und das damit erhöhte Pankreatitis-Risiko bei Absetzen eines wirksamen Arzneimittels gegen Hypertriglyceridämie angenommen.

### *Hypoglykämie*

Metreleptin kann die Insulinresistenz bei Diabetikern verringern, was bei Patienten mit LD und gleichzeitig bestehendem Diabetes zu Hypoglykämien führen kann. Eine Hypoglykämie, die mit der Behandlung mit Metreleptin in Zusammenhang steht, trat bei 14,2 % der untersuchten Patienten auf. Alle Berichte über Hypoglykämien bei Patienten mit generalisierter LD und in der Untergruppe mit partieller LD waren leicht und wiesen kein Einsatzmuster auf bzw. hatten keine klinischen Folgen. Allgemein konnte die Mehrheit der Ereignisse durch die Aufnahme von Nahrungsmitteln bewältigt werden, wobei nur relativ wenige Veränderungen an der Dosierung der Antidiabetika erforderlich wurden.

### *T-Zell-Lymphom*

Drei Fälle von T-Zell-Lymphomen wurden in klinischen Studien bei der Anwendung von Metreleptin gemeldet. Alle drei Patienten litten unter einer erworbenen generalisierten LD. Bei zwei dieser Patienten wurde während der Behandlung mit dem Arzneimittel ein peripheres T-Zell-Lymphom diagnostiziert. Beide wiesen vor Beginn der Behandlung eine Immunschwäche und signifikante hämatologische Anomalien einschließlich schwerer Knochenmarksanomalien auf. Ein anderer Fall eines anaplastischen großzelligen Lymphoms wurde bei einem pädiatrischen Patienten gemeldet, der das Arzneimittel erhalten hatte, und der vor der Behandlung keine hämatologischen Anomalien aufwies.

### *Immunogenität*

In klinischen Studien (Studien NIH 991265/20010769 und FHA101) lag die ADA-Quote bei den Patienten mit generalisierter und mit partieller LD mit verfügbaren Daten bei 88 % (65 von 74 Patienten). Eine blockierende Aktivität der Reaktion zwischen Metreleptin und einem rekombinanten Leptinrezeptor wurde *in vitro* im Blut eines Großteils einer ausgedehnten Patientengruppe beobachtet (98 von 102 Patienten bzw. 96 %), wobei die Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Metreleptin nicht eindeutig festgestellt werden konnten.

Bei 5 Patienten mit generalisierter LD traten schwerwiegende bzw. schwere Infektionen auf, die zeitlich mit einer blockierenden Aktivität gegen Metreleptin von > 80 % einhergingen. Zu diesen Ereignissen gehörten eine schwerwiegende und schwere Appendizitis bei einem Patienten, schwerwiegende und schwere Pneumonie bei zwei Patienten, eine einzelne schwerwiegende und schwere Sepsis und nicht schwerwiegende, schwere Gingivitis bei einem Patienten und 6 Ereignisse mit schwerwiegender und schwerer Sepsis bzw. Bakteriämie sowie eine nicht schwerwiegende, schwere Ohrinfektion bei einem Patienten. Eine schwerwiegende und schwere Blinddarmentzündung ging zeitlich mit einer blockierenden Aktivität gegen Metreleptin bei einem Patienten mit partieller LD, der nicht zur Untergruppe mit partieller LD gehörte, einher. Obwohl in einem zeitlichen Zusammenhang stehend, kann auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Evidenzlage eine direkte Beziehung zur Metreleptin-Behandlung weder eindeutig bestätigt noch in Abrede gestellt werden. LD-Patienten mit blockierender Aktivität gegen Metreleptin und gleichzeitigen Infektionen sprachen auf eine Standardbehandlung an (siehe Abschnitt 4.4).

### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 3,4 % der Patienten mit LD die mit Metreleptin behandelt wurden, gemeldet. Alle Ereignisse, die im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten mit LD gemeldet wurden, waren von ihrem Schweregrad her leicht oder mäßig und keines führte zu einem Abbruch der Behandlung. Die meisten Ereignisse traten während der ersten 1 – 2 Monate nach Beginn der Behandlung auf.

### Kinder und Jugendliche

In zwei abgeschlossenen klinischen Studien (NIH 991265/20010769 und FHA101) wurden 52 Patienten im Kindesalter (4 in der Untergruppe mit partieller LD und 48 mit generalisierter LD) eingeschlossen und erhielten Metreleptin. Bei Kindern unter 2 Jahren liegen nur begrenzte klinische Daten für Patienten mit generalisierter LD vor, ebenso wie für Patienten unter 12 Jahren mit partieller LD.

Insgesamt sind die Sicherheit und Verträglichkeit von Metreleptin bei Kindern und Erwachsenen ähnlich.

Bei Patienten mit generalisierter LD war das Auftreten von Nebenwirkungen unabhängig vom Alter vergleichbar. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 2 Patienten berichtet, nämlich Verschlechterung der Hypertonie und anaplastisches großzelliges Lymphom.

Bei Patienten mit partieller LD ist die Beurteilung nach Altersgruppen aufgrund der geringen Stichprobengröße begrenzt. Es wurden keine Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten in der Untergruppe mit partieller LD gemeldet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **Überdosierung**

In einem Fall nach der Markteinführung erhielt ein Säugling 8 Monate lang eine 10-fache Überdosis von Metreleptin. In diesem Fall ging die lang anhaltende Überdosierung mit einer schweren Anorexie einher, die zu Vitamin- und Zinkmangel, Eisenmangelanämie, Proteinkalorienmangelernährung und einer zu geringen Gewichtszunahme führte, was nach einer unterstützenden Behandlung und Dosisanpassung abklang.

Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen hin überwacht werden und eine unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden.

#### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Der Patient erhält je nach Packungsgröße einen Umkarton mit 1 oder 30 Durchstechflasche(n) mit Myalepta<sup>®</sup>, die bis zum Tag der Verwendung im Kühlschrank gelagert werden sollte(n).

Der Patient erhält außerdem separat das Lösungsmittel zur Rekonstitution (d. h. Wasser für Injektionszwecke), die Spritzen/Nadeln zur Rekonstitution, die Spritzen/Nadeln zur Anwendung, die Alkoholreinigungstupfer und ein durchstichsicheres Behältnis.

#### Anleitung zur Rekonstitution

1. Die Durchstechflasche aus dem Kühlschrank nehmen und die Durchstechflasche vor der Rekonstitution 10 Minuten auf Raumtemperatur (20 °C-25 °C) erwärmen lassen.
2. Eine Sichtprüfung der Durchstechflasche mit dem Arzneimittel durchführen. Der Kuchen aus dem lyophilisierten Pulver sollte intakt sein und eine weiße Farbe haben.

3. 2,2 ml Wasser für Injektionszwecke mit einer 3 ml-Spritze mit einer Nadel mit einem Durchmesser von 0,8 mm (21 G) oder weniger aufziehen. Nicht mit anderen Verdünnungsmitteln rekonstituieren.
4. Die Nadel in die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver durch die Mitte des Stopfens einführen und den Lösungsmittelstrom zur Vermeidung übermäßigen Schäumens gegen die Wand der Durchstechflasche richten.
5. Die Nadel und die Spritze aus der Durchstechflasche ziehen und den Inhalt **vorsichtig schwenken**, bis die Flüssigkeit klar ist. **Nicht schütteln oder kräftig aufrühren**. Bis die rekonstituierte Lösung klar wird, vergehen weniger als 5 Minuten. Bei ordnungsgemäßer Mischung sollte die rekonstituierte Myalepta<sup>®</sup>-Lösung klar und farblos sein und auch keine Klumpen, trockenes Pulver, Blasen oder Schaum enthalten. Die Lösung nicht verwenden, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder wenn Schwebstoffe enthalten sind.
6. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 5 mg Metreleptin.
7. Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2.

### Entsorgung

Mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiertes Myalepta<sup>®</sup> ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und sollte sofort verwendet werden. Nicht verwendete rekonstituierte Lösung darf nicht für eine spätere Verwendung aufbewahrt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Arzneimittel, das der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Myalepta<sup>®</sup> im jeweiligen Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, das Bewusstsein von Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Pflegepersonen für die wichtigen, im Risikomanagementplan aufgeführten Risiken zu schärfen. Es zielt auch darauf ab, die behandelnden Ärzte über einen angemessenen Umgang mit diesen Risiken zu informieren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss dafür sorgen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Myalepta® in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Pflegepersonen, die Myalepta® voraussichtlich einsetzen sollen, das folgende Schulungspaket erhalten:

- Schulungsmaterial für die Angehörigen der Gesundheitsberufe
- Schulungsmaterial für die Patienten/Pflegepersonen

Das **Schulungsmaterial für die Angehörigen der Gesundheitsberufe** sollte Folgendes enthalten:

- die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe
- Trainingsmaterial für die Angehörigen der Gesundheitsberufe
- Eine Dosiskarte, auf der der Arzt die Dosis in mg, ml (und gegebenenfalls Einheiten aus einer 0,3 ml U100-Insulinspritze) für den Patienten aufschreiben kann. Diese Karte enthält auch Abbildungen der relevanten Spritzengrößen, auf die der Arzt zur Angabe der Menge des Wassers zu Injektionszwecken und der Menge der rekonstituierten Injektionslösung Linien zeichnen kann.

Der **Leitfaden/das Trainingsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe** muss die folgenden Kernbestandteile enthalten:

- Erinnerung an die wichtigsten Inhalte der Fach- und Gebrauchsinformation, einschließlich der Indikation für die jeweiligen Patienten, der Dosierung, Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen sowie anderer sicherheitsrelevanter Informationen, die für die sichere Anwendung des Arzneimittels wichtig sind. Dazu gehören Anweisungen zum Umgang mit möglicherweise auftretenden Arzneimittelnebenwirkungen.
- Verantwortung des behandelnden Arztes, dem Patienten/der Pflegeperson, der/die das Arzneimittel anwendet, eine angemessene Schulung zuteilwerden zu lassen und dass die erste Dosis in Anwesenheit eines Arztes oder speziell geschulten Personals gegeben werden sollte.
- Das Erfordernis, regelmäßig Nachkontrollen mit dem Patienten/der Pflegeperson anzusetzen, damit die fortgesetzte richtige und konforme Rekonstitution von und Behandlung mit Myalepta® sichergestellt sind.

- Es wurden Überempfindlichkeiten, einschließlich Anaphylaxie, Urtikaria und generalisierten Hautausschlags bei Patienten, die Myalepta<sup>®</sup> anwenden, berichtet. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine andere schwerwiegende allergische Reaktion auf, muss Myalepta<sup>®</sup> sofort und dauerhaft abgesetzt und es muss eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.
- Die Nichteinhaltung des Dosierungsplans oder das abrupte Absetzen von Myalepta<sup>®</sup> kann zu einer Verschlechterung der Hypertriglyceridämie und einer damit zusammenhängenden Pankreatitis führen:
  - Zu den Risikofaktoren gehören Patienten mit Pankreatitis in der Anamnese oder schwerer Hypertriglyceridämie.
  - Es wird ein Ausschleichen der Dosis über einen Zeitraum von zwei Wochen in Verbindung mit einer fettarmen Diät empfohlen.
  - Die Patienten sollten während des Ausschleichens überwacht werden. Die Einleitung einer Behandlung mit Lipidsenkern bzw. die Anpassung deren Dosis kann erforderlich werden.
  - Anzeichen bzw. Symptome, die auf eine Pankreatitis hindeuten, sollten entsprechend klinisch abgeklärt werden.
- Eine Hypoglykämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Insulin und anderen Antidiabetika auftreten:
  - In den ersten beiden Behandlungswochen können bei Insulin große Dosisreduktionen von 50 % und mehr gegenüber dem Insulinbedarf vor Behandlungsbeginn erforderlich sein. Sobald sich der Insulinbedarf stabilisiert hat, können bei einigen Patienten auch Dosisanpassungen bei anderen Antidiabetika erforderlich werden.
  - Die Blutzuckerwerte bei Patienten mit gleichzeitiger Insulintherapie, insbesondere bei hohen Dosen, oder Insulinsekretagoga und Kombinationsbehandlung, müssen überwacht werden. Patienten und Pflegepersonen sollten in der Erkennung der Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie geschult werden.
  - Bei nicht schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignissen kann eine entsprechende Diät bzw. Ernährungsumstellung als eine Alternative zur Dosisanpassung der Antidiabetika angesehen werden.
  - Patienten, die Insulin (oder andere subkutane Arzneimittel) und Myalepta<sup>®</sup> injizieren, wird empfohlen, die Injektionsstellen täglich zu wechseln.

- Möglichkeiten, das Auftreten von Medikationsfehlern zu verhindern
  - Myalepta<sup>®</sup> wird subkutan injiziert, dabei ist die richtige subkutane Injektionstechnik zu verwenden, damit eine intramuskuläre Injektion bei Patienten mit sehr wenig subkutanem Fettgewebe vermieden wird.
  - Eine medizinische Fachkraft sollte die Patienten in der richtigen Technik schulen.
  - Die Patienten und/oder die Pflegepersonen sollten die erste Dosis des Arzneimittels unter Aufsicht einer qualifizierten medizinischen Fachkraft zubereiten und anwenden.
  - Detaillierte Hinweise zur Anwendung.
  - Anleitung in den Schulungsmaterialien zur:
    - Größe der zu verordnenden Spritzen und Nadeln
    - Verordnung der Dosis in mg, ml und falls eine 0,3 ml U100-Insulinspritze verwendet wird, Angabe der Dosis in „Einheiten“ auf der Injektionsspritze
    - Verordnung von Ampullen-/Durchstechflaschen mit Wasser zu Injektionszwecken in geeigneten Mengen, damit das Risiko einer Wiederverwendung gering ist.

Apotheker erhalten in den Schulungsmaterialien Anleitungen zu den Hilfsmitteln, die an die Patienten abgegeben werden müssen, einschließlich Rekonstitutionsspritzen und Injektionsspritzen geeigneter Größe und Nadeln, Durchstechflaschen/Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke geeigneter Größe, Alkoholtupfer und ein durchstichsicheres Behältnis sowie Zugang zu Rekonstitutions- und Verabreichungssets von Aegerion, die alle vorstehend genannten Gegenstände außer dem Wasser für Injektionszwecke und dem durchstichsicheren Behältnis enthalten.

- Zugang zu weiteren Materialien, einschließlich Schulungsvideos in mehreren Sprachen, in denen jeder Schritt zur Vorbereitung und Verabreichung von Myalepta<sup>®</sup> auf einer Webseite veranschaulicht wird.
- T-Zell-Lymphom
  - Erworbene LD werden mit Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht. Autoimmunerkrankungen gehen mit einem erhöhten Risiko für Malignome, einschließlich Lymphomen, einher.

- Über lymphoproliferative Erkrankungen, einschließlich Lymphomen, wurde bei Patienten mit erworbener generalisierter LD, die nicht mit Myalepta® behandelt wurden, berichtet. Fälle von T-Zell-Lymphomen wurden in klinischen Studien unter der Anwendung von Myalepta® berichtet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Lymphomen und Myalepta® konnte nicht festgestellt werden.
- Nutzen und Risiko von Myalepta® sollten bei Patienten mit erworbener LD bzw. bei solchen mit signifikanten hämatologischen Anomalien (einschließlich Leukopenie, Neutropenie, Knochenmarkanomalien, Lymphom bzw. Lymphadenopathie) sorgfältig abgewogen werden. Ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von neutralisierenden Antikörpern und schwerwiegenden und schweren Infektionen kann nicht ausgeschlossen werden und die Fortsetzung der Behandlung mit Myalepta® sollte im Ermessen des behandelnden Arztes liegen.
- Myalepta® kann die Fertilität aufgrund von Wirkungen des luteinisierenden Hormons und damit die Wahrscheinlichkeit einer ungeplanten Schwangerschaft erhöhen. Frauen, die schwanger werden könnten, sollten darauf hingewiesen werden, dass Myalepta® die Fertilität erhöhen kann und sollten in der Anwendung von Verhütungsmitteln bestärkt werden.
- Bei der Behandlung mit Myalepta® können neutralisierende Antikörper entstehen. Ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von neutralisierenden Antikörpern und schwerwiegenden und schweren Infektionen kann nicht ausgeschlossen werden; die Fortsetzung der Behandlung mit Myalepta® sollte im Ermessen des behandelnden Arztes liegen. Der behandelnde Arzt sollte erwägen, die Patienten auf das Vorhandensein neutralisierender Antikörper zu untersuchen.
- Bei Patienten unter Myalepta®-Therapie kann ein Wirksamkeitsverlust, möglicherweise aufgrund von neutralisierenden Antikörpern, auftreten. Auch wenn der Einfluss neutralisierender Antikörper auf die Wirksamkeit nicht bestätigt wurde, sollte der behandelnde Arzt die Patienten auf das Vorhandensein neutralisierender Antikörper untersuchen lassen, wenn es trotz der Anwendung von Myalepta® zu einem signifikanten Wirksamkeitsverlust kommt.

Das **Schulungsmaterial** für **Patienten/Pflegepersonen** sollte Folgendes enthalten:

- Die Gebrauchsinformationen für Patienten
- Leitfaden für Patienten/Pflegepersonen
- Trainingsmaterial für Patienten/Pflegepersonen

Der **Leitfaden/das Trainingsmaterial für Patienten/Pflegepersonen** muss die folgenden Kernbestandteile enthalten:

- Erinnerung an die wichtigsten Inhalte der Fach- und Gebrauchsinformation, einschließlich der Indikation für die jeweiligen Patienten, der Dosierung, Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen sowie anderer sicherheitsrelevanter Informationen, die für die sichere Anwendung des Arzneimittels wichtig sind. Dazu gehören Anweisungen zum Umgang mit möglicherweise auftretenden Arzneimittelnebenwirkungen
- Während der Behandlung mit Myalepta® können allergische Reaktionen auftreten. Es werden Ratschläge zu Symptomen einer allergischen Reaktion und Maßnahmen, die bei einer solchen Reaktion zu ergreifen sind, gegeben.
- Die Notwendigkeit der Behandlungstreue aufgrund des Risikos einer Bauchspeicheldrüsenentzündung, wenn das Arzneimittel abrupt abgesetzt wird. Die Wichtigkeit eines Ausschleichens der Dosis über einen Zeitraum von zwei Wochen, wenn Myalepta® abgesetzt werden soll.
- Eine Hypoglykämie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Insulin und anderen Antidiabetika auftreten.
- Die Gefahr von Medikationsfehlern:
  - Verantwortung des behandelnden Arztes, dem Patienten/der Pflegeperson, der/die das Arzneimittel anwendet, eine angemessene Schulung zuteilwerden zu lassen und dass die erste Dosis in Anwesenheit eines Arztes oder speziell geschulten Personals gegeben werden sollte
  - Das Erfordernis, regelmäßig Nachkontrollen mit dem Patienten/der Pflegeperson anzusetzen, damit die fortgesetzte richtige und konforme Rekonstitution von und Behandlung mit Myalepta® sichergestellt sind.
  - Hinweise zur richtigen Spritzengröße des Verabreichungssets, die je nach der erforderlichen Myalepta®-Dosis verschrieben wird, und wie die Spritzenvolumina abzulesen sind.
  - Wie man auf ein Online-Video zugreift, in dem Schritt für Schritt gezeigt wird, wie Myalepta® rekonstituiert, die richtige Dosis abgemessen und subkutan verabreicht wird
- Der Zusammenhang zwischen LD und Lymphomen und dass der Patient während der Behandlung überwacht wird.
- Nach dem Auftreten von neutralisierenden Antikörpern kann es zu schwerwiegenden und schweren Infektionen kommen.

- Myalepta® kann die Fertilität aufgrund von Wirkungen des luteinisierenden Hormons erhöhen, und damit die Wahrscheinlichkeit einer ungeplanten Schwangerschaft erhöhen.

### **SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Zur weiteren Beurteilung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Myalepta® unter normalen klinischen Bedingungen soll der Antragsteller ein Register mit allen Patienten mit generalisierter oder partieller Lipodystrophie, die mit Myalepta® behandelt wurden, gemäß eines vereinbarten Prüfplans erstellen.	Der Entwurf des Prüfplans ist 6 Monate nach der Bekanntgabe der Entscheidung der Europäischen Kommission einzureichen.  Jährliche Berichte sind im Rahmen der jährlichen Neubewertung vorzulegen
Zur weiteren Untersuchung der Wirkung von Myalepta® bei einer unzureichenden Einstellung des Stoffwechsels trotz einer optimierten Standardtherapie bei Patienten mit familiärer oder erworbener partieller LD, soll der Antragsteller eine Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie gemäß eines vereinbarten Prüfplans durchführen.	Der Entwurf des Prüfplans ist 3 Monate nach der Bekanntgabe der Entscheidung der Europäischen Kommission einzureichen.  Der endgültige Studienbericht soll bis 2022 vorgelegt werden.
Zur Befassung mit potenziellen Sicherheitsbedenken bzw. mangelnder Wirksamkeit in Bezug auf die Immunogenität von Myalepta® soll der Antragsteller eine integrierte Immunogenitätsanalyse vorlegen, die anhand validierter Untersuchungen gemessen wurde. Der Antragsteller soll diese integrierte Analyse gemäß eines vereinbarten Prüfplans durchführen, einschließlich Proben aus allen verfügbaren vorhandenen Proben aus früheren Studien (NIH 991265/20010769, FHA101, NASH4 und Adipositas-Studien) mit Patienten mit GL/PL und Proben von Patienten, die in die Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie bei Patienten mit PL, in die Studie zum pädiatrischen Prüfkonzept (PIP) und in das Patientenregister aufgenommen werden.	Der Entwurf des Prüfplans ist 3 Monate nach der Bekanntgabe der Entscheidung der Europäischen Kommission einzureichen.  Der endgültige Studienbericht soll bis 2024 vorgelegt werden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Informationen zum Risk Management Plan sind dem Anhang II des EPARs entnommen [2].

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Dem pharmazeutischen Unternehmer sind derzeit keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels bekannt, die von der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, dem EPAR oder dem Risk-Management-Plan abweichen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

#### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben des Abschnitts 3.4 beruhen auf den Angaben des EPARs [2] bzw. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1].

#### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2018. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Myalepta®.
2. European Medicines Agency (EMA) 2018. European Public Assessment Report: Myalepta®.