Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Metreleptin (Myalepta®)

Aegerion Pharmaceuticals GmbH

Modul 4 A

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

> Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	
Modul 4 – allgemeine Informationen	
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	
4.2 Methodik	
4.2.1 Fragestellung	
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	
4.2.3 Informationsbeschaffung	
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen	0.1
Studien	
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	
4.2.5.3 Meta-Analysen	
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	40
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden	40
Arzneimittel	40
Arzneimittel	40
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden	72
Arzneimittel	43
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT	15
mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	
4.3.1.3.1 <endpunkt xxx=""> – RCT</endpunkt>	
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten	
Studien	51
4.3.2 Weitere Unterlagen	
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	52

4	.3.2.1.1	Erg	ebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte	
		Ver	gleiche	
4	.3.2.1.2	Cha	rakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	52
4	.3.2.1.3	Erg	ebnisse aus indirekten Vergleichen	53
	4.3.2.1.3	3.1	<endpunkt xxx=""> – indirekte Vergleiche aus RCT</endpunkt>	53
	4.3.2.1.3	3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.			ndomisierte vergleichende Studien	
4	.3.2.2.1	Erg	ebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte	
	,	verg	gleichende Studien	55
4	.3.2.2.2	Cha	rakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	55
4	.3.2.2.3	Erg	ebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
	4.3.2.2.3	3.1	<endpunkt xxx=""> – nicht randomisierte vergleichende Studien</endpunkt>	56
	4.3.2.2.3	3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende	
			Studien	57
4.3.	2.3 Wei	tere	Untersuchungen	57
4	.3.2.3.1	Erg	ebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	57
	4.3.2.3.	1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	58
	4.3.2.3.	1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	59
	4.3.2.3.	1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	62
	4.3.2.3.	1.4	Resultierender Studienpool: Relevante Studien mit dem zu	
			bewertenden Arzneimittel	64
4			rakteristika der weiteren Untersuchungen	
	4.3.2.3.2	2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	65
			Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
4			ebnisse aus weiteren Untersuchungen	
	4.3.2.3.3	3.1	Todesfälle – weitere Untersuchungen	87
	4.3.2.3.3	3.2	Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12 –	
			weitere Untersuchungen	89
	4.3.2.3.3	3.3	Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12- weitere	
			Untersuchungen	
			Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	102
	4.3.2.3.3	3.5	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere	
			Untersuchungen	117
	4.3.2.3.	3.6	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen –	
			weitere Untersuchungen	
			Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	
			Ergebnisse aus NCT01679197 – weitere Untersuchungen	
			Ergebnisse aus NIH-Follow-up – weitere Untersuchungen	144
	4.3.2.3.	3.10	Ergebnisse aus Vergleich NIH-Follow-up und der Natural	
			History Kohorte – weitere Untersuchungen	
			Ergebnisse aus publizierter Literatur – weitere Untersuchungen	
			nenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	
			Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	
			der Aussagekraft der Nachweise	154
4.4.2			g des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	
				154
4.4.3			Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer	
	Zusatznu	tzer	ı besteht	156

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	. 156
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	. 156
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und	
	. 157
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da	
valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	. 157
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien	
4.7 Referenzliste	. 160
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	. 164
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern	. 168
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	. 170
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
Studienregistern)	. 171
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	. 177
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	

Tabellenverzeichnis

Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 41
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</endpunkt>
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <endpunkt xxx=""> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</endpunkt>
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <endpunkt xxx="">53</endpunkt>
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <endpunkt xxx=""> aus RCT für indirekte Vergleiche54</endpunkt>
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <endpunkt xxx="">56</endpunkt>
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-25: Relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche	61
Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-27: Studienpool – Relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen aus NIH 991265/20010769 und FHA101 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-32: Operationalisierung von "Todesfälle" – weitere Untersuchungen	87
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Todesfälle" in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-34: Ergebnisse für "Todesfälle" aus der Studie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen	88
Tabelle 4-35: Ergebnisse für "Todesfälle" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen	88
Tabelle 4-36: Operationalisierung von "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" – weitere Untersuchungen	89
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-38: Ergebnisse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" aus der Studie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen	90
Tabelle 4-39: Ergebnisse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" aus der Studie NIH 991265/20010769 (Ausschluss von einem PL-Patienten) – weitere Untersuchungen	92
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" aus der Studie NIH 991265/20010769– weitere Untersuchungen	93
Tabelle 4-41: Ergebnisse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen	94
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen	96

. 98
. 98
. 99
100
102
103
103
105
107
108
110
111
113
115
117
118
118
122
125

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Therapieabbrüche aufgrund von inerwünschten Ereignissen" in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	25
Fabelle 4-63: Ergebnisse für "Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen" aus der Studie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen	26
Fabelle 4-64: Ergebnisse für "Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen	27
Tabelle 4-65: Analyse der PL-Subgruppe aus Studien NIH 991265/20010769 und FHA101	28
Tabelle 4-66: Subgruppenanalyse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bisMonat 12" aus der Studie NIH 991265/20010769 (Ausschluss von einem Patienten) –veitere Untersuchungen13	3 C
Tabelle 4-67: Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (LD-Typ) aus derStudie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen	33
Yabelle 4-68: Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Alter) aus der StudieNIH 991265/NIH 20010769 – weitere Untersuchungen	34
Tabelle 4-69: Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Region) aus der StudieNIH 991265/NIH 20010769 – weitere Untersuchungen	35
Tabelle 4-70: Subgruppenanalyse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bisMonat 12" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen13	36
Fabelle 4-71: Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (LD-Typ) aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen	38
Tabelle 4-72: Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Alter) aus der StudieFHA101 – weitere Untersuchungen13	39
Fabelle 4-73: Übersicht der erhobenen Endpunkte sowie Operationalisierungen aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen 14	4 C
Fabelle 4-74: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen	41
Tabelle 4-75: Ergebnisse der "Leber-Histopathologie bis Monat 12" aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen	41
Fabelle 4-76: Ergebnisse der "Veränderung des Leberfetts bis Monat 12" aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen	42
Fabelle 4-77: Ergebnisse der "Veränderung der Leberfunktion bis Monat 12" aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen	42
Fabelle 4-78: Ergebnisse der "Veränderung der Nüchternlipide bis Monat 12" aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen	42
Fabelle 4-79: Ergebnisse der "Veränderung der Nüchternglucose bis Monat 12" aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen	43
Tabelle 4-80: Ergebnisse der "Veränderung des Körpergewichts bis Monat 12" aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen	43

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Zulassungsstudien	151
Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	156
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <studienbezeichnung></studienbezeichnung>	177
Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NIH 991265/20010769	177
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FHA101	182
Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NIH 991265/20010769	
Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FHA101	

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Darstellung des Patientenflusses der Studie NIH 991265/20010769	24
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	51
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 4-5: Studiendesign NIH 991265/20010769	84
Abbildung 4-6: Studiendesign FHA101	85
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit Metreleptin und entsprechend gematchter, unbehandelter Patienten	146
Abbildung 4-8: Flow-Chart der Patienten in der Studie NIH 991265/20010769	182
Abbildung 4-9: Flow-Chart der Patienten in der Studie FHA101	186

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGL	Acquired Generalized Lipodystrophy (Erworbene generalisierte Lipodystrophie)
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
APL	Acquired Partial Lipodystrophy (Erworbene partielle Lipodystrophie)
AST	Aspartat-Amino-Transferase
ATC	Anatomisch Therapeutischer Code
BMI	Body Mass Index
CGL	Congenital Generalized Lipodystrophy (Angeborene generalisierte Lipodystrophie)
СНМР	Committee for Human Medicinal Products
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FAS	Full Analysis Set
FPLD	Familial Partial Lipodystrophy (Familiäre partielle Lipodystrophie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GL	Generalisierte Lipodystrophie
HbA1c	Glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LD	Lipodystrophie
LDL	Low Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward

Abkürzung	Bedeutung
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
МН	Moderate Hypoleptinemia (moderate Hypoletinämie)
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (nicht-alkoholinduzierte Fettlebererkrankung)
NASH	Non-Alcoholic Steatohepatitis (nicht-alkoholinduzierte Fettleber)
NASH-CRN	NASH Clinical Research Network
NIH	National Institute of Health
OD	Orphan Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens)
PASS	Post-Authorization Safety Study
PL	Partielle Lipodystrophie
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
s. c.	Subkutan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SH	Severe Hypoleptinemia (schwere Hypoleptinämie)
SMD	Standardisierte Mittelwert-Differenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (Obere Normwertgrenze)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

Abkürzung	Bedeutung
WHODD	World Health Organization Drug Dictionary
WOCF	Worst Observation Carried Forward
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätze glomeruläre Filtrationsrate

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels ergänzend zu einer Diät bei Lipodystrophie (LD) anhand der besten verfügbaren Evidenz.

LD ist ein Überbegriff für eine Gruppe von sehr seltenen, heterogenen, zum Teil erblich bedingten Erkrankungen, die durch einen Verlust von subkutanem Fettgewebe und einer daraus resultierenden Verminderung der Fettspeicherkapazität mit konsekutiver Fetteinlagerung sowie einem Leptinmangel charakterisiert sind.

Die LD 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 [1].

Das Arzneimittel Myalepta® mit dem Wirkstoff Metreleptin ist eine Leptin-Ersatztherapie, die in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit 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 [2].

Myalepta[®] ist 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 der oben aufgeführten Indikation am 17.07.2012 erteilt und am 30.07.2018 durch das **COMP** bestätigt [3-7]. Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [8; 9] gilt der Zusatznutzen von OD und damit auch von Metreleptin bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Datenquellen

Bei den zulassungsrelevanten Studien NIH 991265/20010769 (primäre Daten zur Zulassung) und FHA101 (unterstützende Daten) handelt es sich um einarmige offene Studien.

Die Studie NIH 991265 ist eine einarmige, offene monozentrische Dosis-Eskalations-Studie, welche die Sicherheit und Wirksamkeit einer kurzzeitigen Leptin-Substitution bei Patienten mit LD untersucht. Im Anschluss konnten Patienten aus der Studie NIH 991265 in die Studie NIH 20010769 übernommen werden. Die Studie NIH 20010769 ist eine einarmige, offene monozentrische Studie, die zur Langzeitbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie durchgeführt wurde. Neben den Patienten aus der Studie NIH 991265 wurden auch neue Patienten rekrutiert. Die Studie FHA101 ist eine einarmige, offene multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie assoziiert mit Diabetes mellitus und/oder Hypertriglyceridämie. Durch die Studie FHA101 wurde Patienten mit LD der Zugang zu Metreleptin im Rahmen eines Expanded-Access-Programms ermöglicht.

Die Studien NIH 991265 und NIH 20010769 können als eine Studie betrachtet werden, da zum einen die Studienprotokolle sehr ähnlich sind und zum anderen alle Patienten der Studie NIH 991265 bis auf einen Patienten in die Studie NIH 20010769 übergegangen sind. Deswegen wurden die Studienergebnisse in einem gemeinsamen klinischen Studienreport berichtet und ausgewertet. Die Studie wird nachfolgend als NIH 991265/20010769 bezeichnet und gepoolt dargestellt. Die jeweiligen Studienpopulationen beinhalten Patienten mit ärztlich bestätigter Diagnose der LD und mindestens einer bereits vorliegenden metabolischen Erkrankung (definiert als Diabetes mellitus und/oder Hypertriglyceridämie). Sowohl in der Studie NIH 991265/20010769 als auch in der Studie FHA101 nahmen Patienten mit GL oder PL im Alter von mindestens 6 Monaten (NIH 20010769) bzw. 5 Jahren (NIH 991265, FHA101) teil.

Neben den Ergebnissen der Zulassungsstudien konnten zwei weitere Untersuchungen zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin herangezogen werden. Es handelt sich dabei um eine verlängerte Nachbeobachtungsstudie (NIH-Follow-up) der Patienten aus der Studie NIH 991265/20010769 und einem Vergleich dieser Gruppe mit einer unbehandelten Kohorte (Vergleich von NIH-Follow-up und der Natural History Kohorte). Ergänzend wurden Daten zur Behandlung von Patienten mit Metreleptin aus einem Studienregistereintrag extrahiert; außerdem wurden vier publizierte Artikel, die von den Zulassungsstudien unabhängig sind, aber für die Nutzenbewertung relevante Daten zur Anwendung von Metreleptin beinhalten, eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der für das Dossier relevanten Studien orientieren sich an der zugelassenen Indikation von Metreleptin und sind in Tabelle 4-2 aufgeführt. Alle Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten und auf die kein Ausschlusskriterium zutraf, wurden als relevant betrachtet. Für den Abschnitt 4.3.1 wurde speziell nach randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) mit der Anwendung von Metreleptin bei LD gesucht. Eine weitere Evidenzsuche wurde für Abschnitt 4.3.2.3 durchgeführt. Diese Suche wurde nicht auf RCT-Studien begrenzt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Aufgrund der bei seltenen Erkrankungen oft begrenzten Möglichkeit des Studiendesigns und des daraus resultierenden einarmigen Designs der berücksichtigten Studien zu Metreleptin wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als "hoch" bewertet. Einzelne Aspekte, die die Aussagekraft der Daten beeinflussen könnten, wurden, sofern diese sinnvoll adressiert werden konnten, auf Studien- oder Endpunktebene bewertet.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin werden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:

Mortalität

• Anzahl der Todesfälle

Morbidität

- Veränderung der glykosylierten hämoglobinspezifischen A1c-Fraktion (HbA1c) bis Monat 12
- Veränderung der Triglyceride bis Monat 12
- Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UEs) inkl. UEs von speziellem Interesse
- Therapieabbrüche aufgrund von UEs
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Metreleptin nur einarmige Studien mit dem Wirkstoff herangezogen werden können, wurde auf eine Meta-Analyse verzichtet. Die Ergebnisse der interventionellen Studie NIH 991265/20010769 werden jedoch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

Als Sensitivitätsanalyse wurde der primäre Endpunkt der Studie NIH 991265/20010769 sowie der Studie FHA101 mit Hilfe der Imputationsmethode Worst Observation Carried Forward (WOCF) ausgewertet, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Für die Studie NIH 991265/20010769 wurden präspezifizierte Subgruppenanalysen nach LD-Typ, Alter und geografischer Region durchgeführt. Für die Studie FHA101 liegen Subgruppenergebnisse nach Alter und LD-Typ vor.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien sowie der ergänzend vorgelegten Daten zum Wirkstoff Metreleptin zeigen insgesamt bedeutsame patientenrelevante, therapeutisch positive Effekte für Patienten mit LD. Als Basis der Bewertung des Zusatznutzens dient die bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vorgelegte Studie NIH 991265/20010769 als primäre Datenquelle (Tabelle 4-1).

Die Daten der Studie FHA101 wurden sowohl bei der EMA als auch im vorgelegten Dossier unterstützend herangezogen. Zusätzlich wird weitere Evidenz aus Nachbeobachtunguntersuchungen am National Institute of Health (NIH) und einem Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe vorgelegt. Aus systematischen Recherchen identifizierte Ergebnisse für eine Metreleptin-Behandlung bei bestehender LD werden ebenfalls ergänzend dargestellt.

NIH 991265/20010769

Die Behandlung mit Metreleptin führt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline für GL- und PL-Patienten der Studie NIH 991265/20010769. Bei GL-Patienten reduziert sich der Mittelwert des HbA1c um -2,2 % (95 %-KI [-2,7; -1,6]; p < 0,001). Bei PL-Patienten betrug die Reduktion -0,6 % (95 %-KI [-1,0; -0,2]; p = 0,005).

Es zeigt sich außerdem eine statistisch signifikante Reduktion der Triglyceride um -32,1 % (95 %-KI [-51,0; -13,2]; p=0,001) für GL-Patienten in der Studie NIH 991265/20010769. In der PL-Population zeigt sich eine nicht statistisch signifikante Zunahme des Triglyceridspiegels von 11,3 % (95 %-KI [-55,8; 78,4]; p=0,734). Diese Zunahme ist durch einen Patienten zu erklären, der eine > 1 000 % Zunahme des Triglyceridspiegels aufweist. Die Veränderung des Triglyceridspiegels zeigt nach Ausschluss des Ausreißers aus der PL-Population eine signifikante Verbesserung mit einem ähnlichen Ausmaß wie in der GL-Population mit einer prozentualen Reduktion um -20,8 % (95 %-KI [-37,1; -4,6]; p=0,013).

Die Veränderung des Blutzuckerspiegels von Baseline bis Monat 12 in der Studie NIH 991265/20010769 zeigt, dass sowohl in der GL- als auch in der PL-Population eine signifikante Reduktion des Blutzuckerspiegels um -19,7 % (95 -KI [-29,4; -10,0]; p < 0,001) bzw. um -6,1 % (95 %-KI [-16,0; 3,8]; p = 0,219) erreicht wurde.

Das Sicherheitsprofil von Metreleptin wird von der EMA als akzeptabel eingestuft [10]. In der Auswertung der Studie NIH 991265/20010769 wurden insgesamt 4 Todesfälle berichtet, 3 in der GL-Population (4,5 %) und einer in der PL-Population (2,4 %). Die aufgetretenen Todesfälle stehen in keinem Zusammenhang mit der Metreleptin-Therapie. In der Studie NIH 991265/20010769 trat bei 59 GL-Patienten (89,4 %) und bei 35 PL-Patienten (85,4 %) mindestens ein UE auf. Besonders häufig, d. h. bei ≥ 10 % der GL- und/oder der PL-Patienten, wurden Gewichtsabnahme, abdominale Schmerzen, Hypoglykämie, Übelkeit, verminderter Appetit sowie Kopfschmerzen beobachtet. Diese aufgetretenen UEs sind auf die pharmakologische Wirkung von Metreleptin zurückzuführen. Damit tritt unter der Therapie mit Metreleptin kein Schaden auf.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte

Dimension Endpunkt	Ergebnis GL gesamt	Ergebnis PL gesamt	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens		
Mortalität: Todesfälle, n/N (%)					
NIH 991265/20010769	3/66 (4,5)	1/41 (2,4)	-		
Morbidität: Tatsächliche Veränderung des HbA1c (%) und prozentuale Veränderung der Triglyceride ^a (%), n/N; MW (SD); [95 %-KI]; p-Wert ^b					
NIH 991265/20010769	HbA1c: 59/62 -2,2 (2,15) [-2,7; -1,6] < 0,001 Triglyceride: 57/62 -32,1 (71,28) [-51,0; -13,2] 0,001	HbA1c: 37/40 -0,6 (1,21) [-1,0; 0,2] 0,005 Triglyceride: 37/40 11,3 (201,21) [-55,8; 78,4] 0,734 Triglyceride (ohne Ausreißer): 36/39 -20,8 (47,93) [-31,1; -4,6] 0,013	Signifikante und klinisch relevante Abnahme des HbA1c und der Triglyceride in beiden Populationen = geringer Zusatznutzen		

Dimension	Ergebnis GL gesamt	Ergebnis PL gesamt	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens			
Endpunkt			Zusatziiutzens/genauens			
Morbidität: Prozentuale Veränderung des Blutzuckers ^a (%), n/N; MW (SD); [95 %-KI]; p-Wert ^b						
NIH 991265/20010769	59/62 -19,7 (37,21) [-29,4; -10,0] < 0,001	37/40 -6,1 (29,59) [-16,0; 3,8] 0,219	Signifikante Abnahme des Blutzuckers in der GL-Population = geringer Zusatznutzen			
Sicherheit: UEs, n/N (%)						
NIH 991265/20010769	59/66 (89,4)	35/41 (85,4)	Kein Schaden			
Sicherheit: SUEs, n/N (%)						
NIH 991265/20010769	23/66 (34,8)	10/41 (24,4)	Kein Schaden			
Sicherheit: Therapieabbrüche aufgrund von UEs, n/N (%)						
NIH 991265/20010769	5/66 (7,6)	1/41 (2,4)	Kein Schaden			
^a Die dargestellte prozent einzelnen Patienten bezog ^b p-Wert mittels Zweistic	gen auf die Gesamtanzah		der prozentualen Veränderung jedes			

 $GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ N = Patienten \ in \ der \ Population; \ HbA1c = glykosylierte \ hämoglobinspezifische \ A1c-Fraktion; \ MW = Mittelwert; \ SD = Standard \ Deviation \ (Standardabweichung); \ KI = Konfidenzintervall; \ (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis$

FHA101

Die Behandlung mit Metreleptin zeigt in der Studie FHA101 ebenfalls eine Verbesserung des HbA1c nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline sowohl in der GL- als auch in der PL-Population (GL-Population: -1,2 % (95 %-KI [-4,3; 2,0]); p=0,360; PL-Population: -0,4 % (95 %-KI [-1,0; 0,2]); p=0,210). Der Triglyceridspiegel zeigt sowohl bei GL- als auch bei PL-Patienten eine Veränderung von Baseline zu Monat 12: Bei den GL-Patienten reduziert sich der Triglyceridspiegel um -26,9 % (95 %-KI [-124,1; 70,4]; p=0,486), in der PL-Population zeigt sich eine Zunahme der Triglyceride um 8,7 % (95 %-KI [-29,1; 46,4]; p=0,640). Von Baseline bis Monat 12 wurde ebenfalls eine Veränderung des Blutzuckerspiegels in der GL- und der PL-Population erreicht (GL-Population: -7,3 % (95 %-KI [-63,6; 49,1]; p=0,754; PL-Population: 13,9 % (95 %-KI [-13,4; 41,3]; p=0,304). In der Studie FHA101 zeigen die erfassten Endpunkte keine statistische Signifikanz aufgrund der geringen Patientenzahl. Bei 7 (77,8 %) der GL-Patienten und bei 27 Patienten (84,4 %) der PL-Population trat mindestens ein UE auf. In der Studie FHA101 verstarben 2 Patienten, eine Patientin mit GL (11,1 %) und eine Patientin mit PL (3,1 %). Diese Todesfälle stehen in keinem Zusammenhang mit Metreleptin.

Zusätzliche Evidenz

Die Ergebnisse der NIH-Follow-up Untersuchung zeigen, dass mit der Einführung der Leptin-Ersatztherapie bei LD-Patienten eine Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptome eintrat, welche während des gesamten Beobachtungszeitraums andauerte [11]. Nach einer einjährigen Behandlung mit Metreleptin erfuhr die Mehrheit der Patienten mit Komplikationen zu Baseline eine Verbesserung von Diabetes (79,5 %), Hypertriglyceridämie (88,8 %) und Hypertonie (98,4 %). Die Daten der NIH-Follow-up Untersuchung im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe zeigen, dass die Leptin-Ersatztherapie mit Metreleptin im Zusammenhang mit einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos sowie des Risikos der Krankheitsprogression bei Patienten mit Lipodystrophie steht. Die Abnahme des Sterberisikos lag bei über 70 %, während sich das Risiko des Fortschreitens der Organschädigungen von zwei zu drei Organen bzw. von drei zu vier Organen jeweils um über 50 % verringerte. Diese Ergebnisse unterstützen die Aussagen zum Behandlungserfolg von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie und führen zu der Annahme, dass Patienten einen erheblichen Nutzen durch ein reduziertes Risiko der Mortalität sowie der Krankheitsprogression erhalten [12].

Zusätzlich zu den Ergebnissen aus den zulassungsrelevanten Studien für Metreleptin konnten über die bibliografische Recherche und die Recherche in Studienregistern weitere relevante veröffentlichte Daten zu dem Wirkstoff identifiziert werden. In einer einarmigen Interventionsstudie war die Wirksamkeit von Metreleptin auf die mit LD assoziierte Lebersteatose untersucht worden [13]. Eine Lebersteatose ist eine Folgekomplikation der LD, die in einer Leberzirrhose münden kann. Die Folgekomplikationen der LD führen zu einer Veränderung des Gesundheitszustandes, weshalb sie patientenrelevant sind. Dieses wurde ebenfalls im G-BA Beratungsgespräch bestätigt [14]. Die Ergebnisse von Leberbiopsien zeigten, dass bei Patienten unter Metreleptin die Leberschädigungen im Mittel um einen Skalenpunkt sanken, d. h. die Schädigung weniger ausgeprägt war. Zusätzlich waren eine Reduktion des Leberfetts und eine Senkung der Alanin-Amino-Transferase (ALT) und der Aspartat-Amino-Transferase (AST) zu beobachten. Die Werte für Lipide und Glucose im nüchternen Zustand waren unter der Metreleptin-Behandlung ebenfalls gesunken.

In den in der Recherche identifizierten Publikationen bestätigen sich die Ergebnisse der Zulassungsstudien von Metreleptin. So konnte die Untersuchung von Araujo-Vilar *et al.* 2015 eine klinisch relevante Verbesserung des HbA1c von 10,4 % auf 7,1 % (p = 0,05) sowie eine Reduktion der Triglyceridspiegel im Mittel um 76 % und die Leberwerte um 65 % unter Metreleptin zeigen [15]. Zusätzlich wurden keine relevanten Nebenwirkungen bei einer Behandlungszeit von bis zu 5 Jahren berichtet.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse von Rodriguez *et al.* unterstützen die metabolischen und Leber-spezifischen Verbesserungen für Patienten mit Lipodystrophie Syndromen [16]. Die Analyse basiert auf einer systematischen Recherche nach Studien, die den Effekt einer Leptin-Ersatztherapie auf metabolische und Leber-spezifische Endpunkte bei Patienten mit Lipodystrophie Syndromen untersuchen. Es wurden 12 Studien mit insgesamt 226 Patienten eingeschlossen. In der Meta-Analyse zeigte sich unter der Leptin-Ersatztherapie eine statistisch signifikante Reduktion der Glucosespiegel (standardisierte Mittelwert-

Differenz [SMD] = 0,75; 95 %-KI [0,36; 1,13]; p = 0,0001), des HbA1c (SMD = 0,49; 95 %-KI [0,17; 0,81]; p = 0,003) sowie der Triglyceride (SMD = 1,00; 95 %-KI [0,69; 1,31]; p < 0,0001). Auch das Lebervolumen war unter Leptin-Ersatztherapie statistisch signifikant vermindert (SMD = 1,06; 95 %-KI [0,51; 1,61]; p = 0,0002) und der AST-Wert sank ebenfalls (SMD = 0,41; 95 %-KI [0,10; 0,73]; p = 0,01).

Schlögl *et al.* 2016 kamen zu dem Ergebnis, dass die Substitution von Leptin einhergeht mit einem signifikanten Anstieg der Gehirnaktivität in den drei Bereichen Hypothalamus, Gyrus temporalis superior und medialer Präfrontal-Cortex sowie einer signifikanten Abnahme des wahrgenommenen Hungergefühls und der Wichtigkeit bzw. der Frequenz des Essens [17]. Damit tritt für LD-Patienten eine Verbesserung des oft starken Leidensdrucks [1] aufgrund der durch einen Leptinmangel bedingten Hyperphagie in Verbindung mit einem unstillbaren Hungergefühl ein.

Die offene Studie von Simha *et al.* 2012 vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Metreleptin bei zwei Patientengruppen mit unterschiedlichen Leptinspiegeln bei familiärer partieller LD [18]. In beiden Gruppen waren die medianen Triglyceridspiegel unter Metreleptin signifikant gesunken, in der MH-Gruppe (Moderate Hypoleptinämie) von 423 auf 339 mg/dl (p = 0,02) und in der SH-Gruppe (Severe Hypoleptinämie) von 228 auf 183 mg/dl (p = 0,04). Der Fettgehalt der Leber sank innerhalb von 6 Monaten in beiden Gruppen. Der Fettgehalt der Leber wurde als Maß für die Veränderung der Lebersteatose gemessen und sank innerhalb von 6 Monaten von 8,8 % auf 4,9 % in der SH-Gruppe und von 23,7 % auf 9,2 % in der MH-Gruppe.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Metreleptin ist nach Ansicht von Aegerion gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [19] in Verbindung mit der Verfahrensordnung des G-BA [9] als "gering" einzustufen. Es zeigt sich über die Zulassungsstudien und die zusätzlich identifizierte Evidenz für die Metreleptin-Therapie hinweg ein durchgehend bedeutsamer patientenrelevanter, therapeutisch positiver Effekt für Patienten mit LD. Konkret lassen sich sowohl wirkungsspezifische als auch patientenrelevante Vorteile einer Metreleptin-Therapie beobachten.

Das Krankheitsbild der LD ist durch gravierende metabolische Komplikationen geprägt, die zu Organabnormalitäten der Leber, der Niere, des Pankreas und des Herzens führen. Die Ursache dafür sind erhöhte Triglyceridspiegel sowie Veränderungen des Blutzuckers. Im Durchschnitt treten die Organabnormalitäten 13,4 Jahre nach Diagnosestellung der LD auf [20-22]. Die Progression der Organabnormalitäten führt zu einer verringerten Lebenserwartung [23-26]. Die Folgeschäden wie akute Pankreatitis, Lebersteatose, Leberzirrhose sowie die Folgen der koronaren Herzkrankheit können im Rahmen von klinischen Studien bei einer so seltenen Erkrankung wie der LD nur schwer abgebildet werden. In der Leitlinie für klinische Studien in kleinen Patientenpopulationen ("Guideline on Clinical Trials in Small Populations" [CHMP/EWP/83561/2005]) wird darauf hingewiesen, dass es bei sehr seltenen Erkrankungen

kaum möglich ist, eine ausreichende Patientenanzahl zu rekrutieren, um einen ausreichend gepowerten, statistisch signifikanten Effekt hinsichtlich eines Endpunktes zu erreichen [27]. Daher ist es notwendig – und in dieser Erkrankung aufgrund der Seltenheit und der schwerwiegenden Konsequenzen unerlässlich – andere Parameter wie z. B. "Veränderung des HbA1c bis Monat 12", "Veränderung Triglyceride bis Monat 12" und "Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12" zu erheben. Diese metabolischen Parameter werden in der klinischen Praxis zur Verlaufsbeurteilung der LD routinemäßig überwacht, da sie mit den Folgeschäden in unmittelbarem Zusammenhang stehen [28]. Somit sind diese Endpunkte im Krankheitsbild der LD patientenrelevant.

Die EMA bestätigt ebenfalls, dass die erfassten Endpunkte nicht nur klinisch, sondern auch für den Patienten relevant sind [10]. Dieses spiegelt sich auch in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wider, da hier das klinische Ansprechen der Metreleptin-Therapie als eine HbA1c-Reduktion von mindestens 0,5 % und/oder eine 15%ige Reduktion der Triglyceride definiert wird [2].

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

Das Sicherheitsprofil von Metreleptin wird von der EMA als akzeptabel eingestuft [10]. Die am häufigsten berichteten UEs waren auf die pharmakologische Wirkung von Metreleptin und die Komorbiditäten in der untersuchten Population zurückzuführen [10]. Somit entsteht kein Schaden unter der Therapie mit Metreleptin.

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

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin anhand der besten verfügbaren Evidenz zum Einsatz von Metreleptin zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels ergänzend zu einer Diät bei Lipodystrophie.

Patientenpopulation

Myalepta[®] ist eine Leptin-Ersatztherapie, die in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit 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 [2].

Studientypen

Bei den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien NIH 991265/20010769 und FHA101 handelt es sich um einarmige, offene Studien. Im vorliegenden Dossier erfolgt die gepoolte Darstellung der Studienergebnisse der Studien NIH 991265 und NIH 20010769 wie sie im klinischen Studienreport ebenfalls durchgeführt wurde und von der EMA akzeptiert wurde. Die Studien NIH 991265 und NIH 20010769 werden als eine Studie betrachtet, da zum einen die Studienprotokolle sehr ähnlich sind und zum anderen alle Patienten bis auf einen Patienten der Studie NIH 991265 in die Studie NIH 20010769 übergegangen sind. Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-1 dargestellt. Deswegen wurden die Studienergebnisse in einem gemeinsamen klinischen Studienreport berichtet und ausgewertet. Die beiden Studien werden nachfolgend auch als Studie NIH 991265/20010769 bezeichnet. Die Studiendauer der Studie NIH 991265/20010769 beträgt 14 Jahre. Die jeweiligen Studienpopulationen beinhalten Patienten mit ärztlich bestätigter Diagnose der LD und mindestens einer bereits vorliegenden metabolischen Erkrankung (definiert als Diabetes mellitus und/oder Hypertriglyceridämie). An allen drei Studien nahmen Patienten mit GL oder PL im Alter von mindestens 6 Monaten (NIH 20010769) bzw. 5 Jahren (NIH 991265, FHA101) teil.

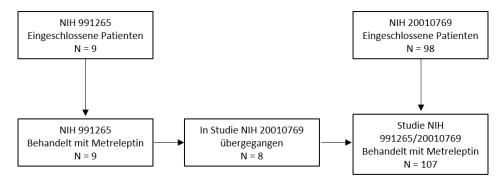


Abbildung 4-1: Darstellung des Patientenflusses der Studie NIH 991265/20010769

Intervention

Im Studienprogramm erfolgte die Intervention mit Metreleptin. Metreleptin ist ein rekombinantes humanes Leptin-Analogon, das in *E. coli* produziert wird und eine nichtglykosylierte Variante des humanen Leptins ist, welches an seinem N-Terminus die Aminosäure Methionin trägt. Es wird als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung abgegeben und als subkutane Injektion angewendet. Die empfohlene Tagesdosis von Metreleptin hängt vom Körpergewicht ab.

Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin werden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Morbidität

- Veränderung des HbA1c bis Monat 12
- Veränderung der Triglyceride bis Monat 12
- Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12

Sicherheit

- UEs inkl. UEs von speziellem Interesse
- Therapieabbrüche aufgrund von UEs
- SUEs

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Einschlusskriterien	Details		
E1	Patientenpopulation	Patienten mit Folgen eines Leptinmangels bei Lipodystrophie		
E2	Intervention	Kontinuierliche Behandlung mit Metreleptin		
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Nebenwirkungen oder zum natürlichen Verlauf der Erkrankung		
E5	Studientyp	RCT Für Abschnitt 4.3.2.3 gilt: alle klinischen Studien		
E6	Studiendauer	Keine Einschränkung		
	Ausschlusskriterien	Details		
A1	Patientenpopulation	Keine Diagnose von Lipodystrophie Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden		
A2	Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der R Studientypen Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-intervention Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen			
A3	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract o. ä. Narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials Publikationen in einer anderen als der englischen oder deutschen Sprache		
	E = Einschlusskriterien; RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); A = Ausschlusskriterien			

Für den Abschnitt 4.3.1 wurde speziell nach randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit der Anwendung von Metreleptin bei Lipodystrophie gesucht. Eine weitere Evidenzsuche wurde für Abschnitt 4.3.2.3 durchgeführt, bei der die Art der Literatur nicht auf RCT-Studien begrenzt war.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt "Studien des pharmazeutischen Unternehmers". Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs für den Wirkstoff Metreleptin zu der oben genannten Fragestellung wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Die letzte Aktualisierung fand am 23.08.2018 statt.

In jeder Datenbank wurde nach Metreleptin und den entsprechenden Synonymen in der Indikation "Folgen eines Leptinmangels bei Lipodystrophie" gesucht. Aufgrund der übersichtlichen Anzahl an Treffern wurde kein Block zum Studientyp in der Suchstrategie verknüpft und es wurden auch keine Filter verwendet. Die Identifikation geeigneter Publikationen wurde mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) sichergestellt. Dieselbe Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3 – weitere Untersuchungen mit einem zusätzlichen Einschlusskriterium erneut begutachtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach Literatur zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU ClinicalTrials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Eine vollständige Suche in allen Registern wurde anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Die letzte Aktualisierung fand am 23.08.2018 statt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Dieselbe Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3 mit einem zusätzlichen Einschlusskriterium erneut begutachtet. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern identifizierten Quellen wurden durch die verwendete Literaturverwaltungssoftware (Endnote X8) um Duplikate bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Duplikate manuell aussortiert. Publikationen aus der bibliografischen Recherche wurden zunächst durch Titel- und Abstractscreening zur Identifikation potenziell relevanter Publikationen durchgesehen. Anschließend erfolgte eine Bewertung der Relevanz anhand der Volltexte der potenziell relevanten Publikationen. Aus der Studienregistersuche hervorgegangene Treffer wurden auf Grundlage der vorhandenen Informationen im Registereintrag bzw. darin hinterlegten Dokumenten als relevant oder nicht relevant bewertet. Grundsätzlich wurden zum Ein- und Ausschluss die in Tabelle 4-2 aufgeführten Kriterien herangezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als "niedrig" oder "hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als "niedrig" oder "hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als "hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als "hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als "hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der identifizierten Studien zu Metreleptin wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und somit auch für alle berücksichtigten Endpunkte als "hoch" bewertet. Einzelne Aspekte, die die Aussagekraft der Daten beeinflussen könnten, wurden, sofern diese sinnvoll adressiert werden konnten, auf Studien- oder Endpunktebene bewertet. Diese Bewertung und die zugrundeliegenden Quellen wie Studienberichte und die an die Zulassungsbehörden übermittelten Unterlagen sowie Vollpublikationen sind in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informations synthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten "Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es wurden drei Studien identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die jeweils einarmigen offenen Studien NIH 991265, NIH 20010769 und FHA101. Die Studie NIH 991265 und NIH 20010769 werden als eine Studie betrachtet, da zum einen die Studienprotokolle sehr ähnlich sind und zum anderen alle Patienten bis auf einen Patienten der Studie NIH 991265 in die Studie NIH 20010769 übergegangen sind. Das Design und die Methodik dieser Studien werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Bei allen Studien handelt es sich um interventionelle, nicht randomisierte einarmige Studien. Die Studienbeschreibung erfolgt basierend auf dem Standard TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design). Daher wird der Anhang 4-E, der für die Beschreibung von RCTs vorgesehen ist, nicht ausgefüllt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Siedie für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin bei Folgen des Leptinmangels bei Patienten mit angeborener oder erworbener partieller oder generalisierter Lipodystrophie werden die Studien NIH 991265/20010769 und FHA101 herangezogen.

Patientencharakteristika

In den Studien NIH 991265/20010769 und FHA101 werden die Patienten anhand der folgenden demografischen und allgemeinen Charakteristika sowie ihrer metabolischen Charakteristika und der zu Studienbeginn, im Folgenden als Baseline bezeichnet, bestehenden medikamentösen Therapie beschrieben:

- Demografische und allgemeine Charakteristika: Alter, Altersgruppe, Geschlecht, Rasse, Lipodystrophie-Typ, Leptinspiegel (nüchtern), Gewicht, Body Mass Index (BMI)
- Medikation zu Baseline: Antidiabetika, orale Antidiabetika, Lipidsenker, andere Begleitmedikationen
- Metabolische Charakteristika zu Baseline: HbA1c, Triglyceride (nüchtern), Komposit HbA1c und/oder Triglyceride, Blutzucker (nüchtern), AST, ALT

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Morbidität

- Veränderung des HbA1c bis Monat 12
- Veränderung der Triglyceride bis Monat 12
- Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12

Sicherheit

- UEs inkl. UEs von speziellem Interesse
- Therapieabbrüche aufgrund von UEs
- SUEs

Mortalität

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität im Rahmen der UEs erfasst. Die Mortalität ist ein in der VerfO des G-BA definierter patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [9].

Morbidität

Der Nutzen von Metreleptin wird anhand der Morbiditätsendpunkte "Veränderung des HbA1c bis Monat 12", "Veränderung Triglyceride bis Monat 12" und "Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12" erfasst.

Das Krankheitsbild der LD ist durch gravierende metabolische Komplikationen geprägt, die zu Organabnormalitäten der Leber, der Niere, des Pankreas und des Herzens führen. Die Ursache dafür sind erhöhte Triglyceridspiegel sowie Veränderungen des Blutzuckers. Im Durchschnitt treten die Organabnormalitäten 13,4 Jahre nach Diagnosestellung der LD auf [20-22]. Die Progression der Organabnormalitäten führt zu einer verringerten Lebenserwartung [23-26]. Die Folgeschäden wie akute Pankreatitis, Lebersteatose, Leberzirrhose sowie die Folgen der koronaren Herzkrankheit können im Rahmen von klinischen Studien bei einer so seltenen Erkrankung wie der LD nur schwer abgebildet werden. In der Leitlinie für klinische Studien in kleinen Patientenpopulationen ("Guideline on Clinical Trials in Small Populations" [CHMP/EWP/83561/2005]) wird darauf hingewiesen, dass es bei sehr seltenen Erkrankungen kaum möglich ist, eine ausreichende Patientenanzahl zu rekrutieren, um einen ausreichend gepowerten, statistisch signifikanten Effekt hinsichtlich eines Endpunktes zu erreichen [27]. Daher ist es notwendig - und in dieser Erkrankung aufgrund der Seltenheit und der schwerwiegenden Konsequenzen unerlässlich – andere Parameter wie z. B. "Veränderung des HbA1c bis Monat 12", "Veränderung Triglyceride bis Monat 12" und "Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12" zu erheben. Diese metabolischen Parameter werden in der klinischen Praxis zur Verlaufsbeurteilung der LD routinemäßig überwacht, da sie mit den Folgeschäden in unmittelbarem Zusammenhang stehen [28]. Somit sind diese Endpunkte im Krankheitsbild der LD patientenrelevant. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes wird als patientenrelevanter therapeutischer Effekt in § 2 Satz 3 der AM-NutzenV gewertet [9]. Dies spiegelt sich auch in der Definition des klinischen Ansprechens der Metreleptin-Therapie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wider, so sind hier eine HbA1c-Reduktion von mindestens 0,5 % und/oder eine 15%ige Reduktion der Triglyceride angegeben [2].

Die EMA bestätigt ebenfalls, dass die erfassten Endpunkte nicht nur klinisch, sondern auch für den Patienten relevant sind [10].

Sicherheit

UEs haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse im Rahmen einer Studie hat die Festlegung des Sicherheitsprofils und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels als Ziel [9].

Jedes unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Krankheit wurde als UE definiert, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Alle erfassten UEs wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 16.1) kodiert und zusätzlich nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) differenziert. Zudem wurden Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, sowie SUEs erfasst.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

-

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I² und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Metreleptin nur einarmige Studien mit dem Wirkstoff herangezogen werden können, wurde auf eine Meta-Analyse verzichtet. Die Ergebnisse der interventionellen Studien NIH 991265 und NIH 20010769 werden jedoch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt, da der Übergang von der Studie NIH 991265 in die Studie NIH 20010769 fließend war und alle Patienten bis auf einen aus der Studie NIH 991265 in die Studie NIH 20010769 übergingen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien "hoch" und "niedrig" soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

_

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Für die Studie NIH 991265/20010769 sowie die Studie FHA101 wurden für den co-primären Endpunkt Sensitivitätsanalysen vordefiniert, bei denen verschiedene Populationen verwendet werden. Die Wirksamkeitsanalysen wurden grundsätzlich anhand der FAS-Population (Full Analysis Set) durchgeführt. Ferner wurden Sensitivitätsanalysen der co-primären Endpunkte durchgeführt. Darüber hinaus wurde der co-primäre Endpunkt mit Hilfe der Imputationsmethode WOFC ausgewertet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie NIH 991265/20010769 wurden folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- LD-Typ (erworbene generalisierte LD [Acquired Generalized Lipodystrophy, AGL], angeborene generalisierte LD [Congenital Generalized Lipodystrophy, CGL], familiäre partielle LD [Familial Partial Lipodystrophy, FPLD], erworbene partielle LD [Acquired Partial Lipodystrophy, APL])
- Alter ($< 6 \text{ Jahre}, \ge 6 < 12 \text{ Jahre}, \ge 12 < 18 \text{ Jahre}, \ge 18 \text{ Jahre}$)
- Geografische Region (USA, EU, EU und Ostmittelmeer, andere)

Für die Sicherheitsendpunkte der Studie NIH 991265/20010769 wurden folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- LD-Typ (AGL, CGL, FPLD, APL)
- Alter (< 6 Jahre, $\ge 6 < 18$ Jahre, ≥ 18 Jahre)
- Geografische Region (USA, EU, EU und Ostmittelmeer, andere)

Für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie FHA101 wurden folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- LD-Typ (AGL, CGL, FPLD, APL)
- Alter ($\ge 6 < 12 \text{ Jahre}, \ge 12 < 18 \text{ Jahre}, \ge 18 \text{ Jahre}$)

Für die Sicherheitsendpunkte der Studie FHA101 wurden folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- LD-Typ (AGL, CGL, FPLD, APL)
- Alter $(\ge 6 < 12 \text{ Jahre}, \ge 12 < 18 \text{ Jahre}, < 18 \text{ Jahre}, \ge 18 \text{ Jahre})$

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als "Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen"⁸, "Multiple-Treatment-Meta-Analysen"⁹ oder auch "Netzwerk-Meta-Analysen"¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.

_

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

- Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.
- Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.
- Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.
- Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).
- Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe "Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
	Es konnte kein RCT identifiziert werden.					
Ī	RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Diese Information hat den Stand vom 23.08.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: "Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

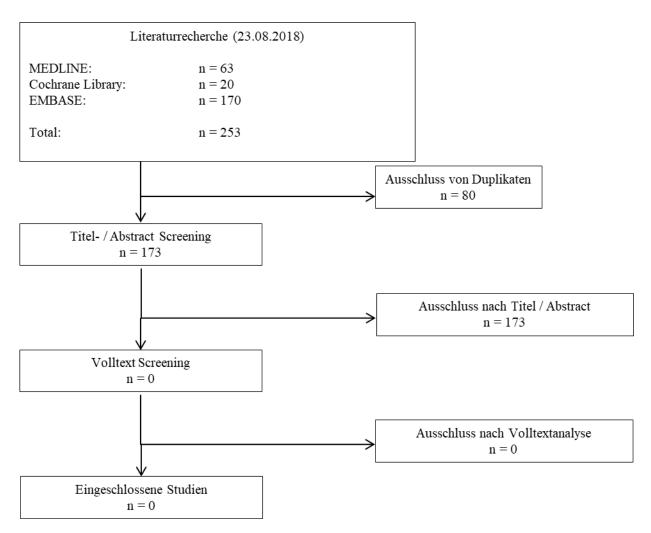


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 253 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach dem Ausschluss von 80 Duplikaten wurden 173 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten keine Treffer für eine Volltextsichtung identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: "Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCT00896298	Clinicaltrials.gov [29]	nein	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Diese Information hat den Stand vom 23.08.2018.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studi	enkategorie		Ve	verfügbare Quellen ^a			
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag ^c	Publikation (ja/nein		
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	[Zitat])		
ggf. Zwis	chenüberschrift zur	Strukturierui	ng des Stud	ienpools				
placebok	ontrolliert							
Es konnte	te kein RCT identifiziert werden.							
aktivkont	aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)							

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Bei der Recherche in den Studienregistern wurde ein Eintrag als potenziell relevant erachtet. Es gab jedoch weder im Registereintrag noch in Form einer Publikation veröffentlichte Daten zu dieser Studie. Im Laufe des Entwicklungsprogramms von Metreleptin waren mehrere Firmen als Sponsoren beteiligt. Die Substanz wurde in den 1990er Jahren ursprünglich zur Behandlung von Adipositas entwickelt. In dieser langen Zeit haben unterschiedliche Firmen und Institutionen Daten zu Metreleptin gesammelt. Der recherchierte Studieneintrag bezieht sich auf eine projektspezifische Untersuchung am NIH. Die Patienten dieser Erhebung sind in der Studie NIH 991265/20010769 inkludiert, da das Studienzentrum über ein gemeinsames Protokoll an diesen Studien teilnahm. Es konnten jedoch zentrumsspezifisch auch andere Endpunkte untersucht werden. Zu Metreleptin liegen damit keine Daten auf RCT-Ebene zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Stand: 27.09.2018

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffen	d.					
RCT = Randon	RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<gruppe 1=""></gruppe>	<gruppe 2=""></gruppe>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.		
Nicht zutreffend.					
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z.B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig		
Nicht zutreffend.						
RCT = Rando	RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	saung-		Verblindu	ıng	ige		ial
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Nicht zutreffend.							
RCT = Randomiz	zed Controlled	Trial (rando	misierte kor	ntrollierte Stud	lie)		

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	
Nicht zutre	Nicht zutreffend.					
RCT = Rar	RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung	
Nicht zutref	Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studie Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
Nicht zutreffend.						
RCT = Ran	RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>			
Nicht zutre	Nicht zutreffend.							
RCT = Ran	RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)							

4.3.2.1.3.1 < Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studie	Intervention	<vergleichs-< th=""><th><vergleichs-< th=""><th><vergleichs-< th=""></vergleichs-<></th></vergleichs-<></th></vergleichs-<>	<vergleichs-< th=""><th><vergleichs-< th=""></vergleichs-<></th></vergleichs-<>	<vergleichs-< th=""></vergleichs-<>
Studien		therapie 1>	therapie 2>	therapie 3>
Nicht zutreffend.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutre	fend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt	
Nicht zutreffend.							
RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)					
Nicht zutreffend.						
RCT = Rand	RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

	lität der	t der däquate g von evanten	Verb	olindung	ngige g	Aspekte
Studie	Zeitliche Parallelität Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäqu Berücksichtigung vo prognostisch relevan Faktoren	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 **Endpunkt** xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutref	ffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen
	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme		
NIH 991265	ja	ja	abgeschlossen	8 Monate	Metreleptin Dosierung nach Alter und Körpergewicht		
NIH 20010769	ja	ja	abgeschlossen	24 Monate	Metreleptin Dosierung nach Alter und Körpergewicht		
FHA101	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Metreleptin Dosierung nach Körpergewicht		
Measure NCT02325674 (PASS)	nein	ja	laufend	10 Jahre	Metreleptin		
PASS = Post-Authorization Safety Study							

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 23.08.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie			
Measure NCT02325674 (PASS)	Studie läuft noch bis voraussichtlich 2029 und es liegen derzeit keine Zwischenanalysen vor.			
PASS = Post-Authorization Safety Study				

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: "Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Insgesamt wurden 253 Treffer in den Datenbanken erzielt. Zwei Publikationen wurden durch Handsuche identifiziert, so dass sich insgesamt 255 Treffer ergaben (Abbildung 4-4). Nach dem Ausschluss von 80 Duplikaten wurden 175 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Hiernach konnten 160 Publikationen ausgeschlossen werden und 15 Treffer wurden als Volltexte begutachtet. Es wurden 3 Publikationen ausgeschlossen und 12 Publikationen als relevant eingeschlossen (Tabelle 4-25).

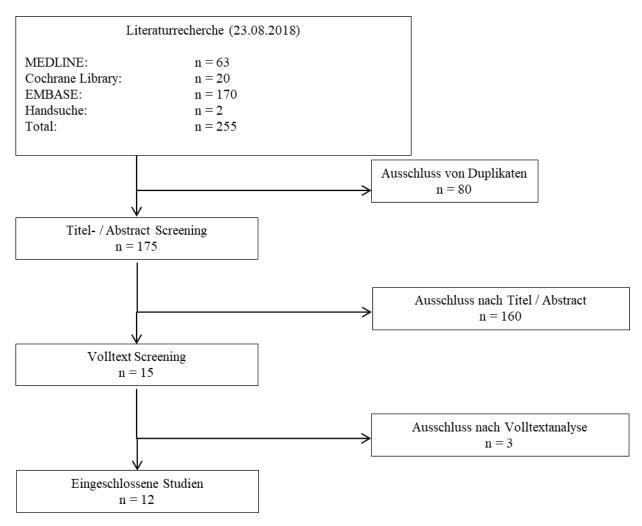


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-25: Relevante Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche

Zitat	Publikation
[30]	Ajluni, N., Dar, M., Xu, J., Neidert, A. H. & Oral, E. A. 2016. Efficacy and Safety of Metreleptin in Patients with Partial Lipodystrophy: Lessons from an Expanded Access Program. J. Diabetes Metab., 7.
[15]	Araujo-Vilar, D., Sanchez-Iglesias, S., Guillin-Amarelle, C., Castro, A., Lage, M., Pazos, M., Rial, J. M., Blasco, J., Guillen-Navarro, E., Domingo-Jimenez, R., del Campo, M. R., Gonzalez-Mendez, B. & Casanueva, F. F. 2015. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. Endocrine, 49, 139-47.
[31]	Brown, R. J., Meehan, C. A., Cochran, E., Rother, K. I., Kleiner, D. E., Walter, M. & Gorden, P. 2017. Effects of Metreleptin in Pediatric Patients With Lipodystrophy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 102, 1511-9.
[32]	Brown, R. J., Oral, E. A., Cochran, E., Araujo-Vilar, D., Savage, D. B., Long, A., Fine, G., Salinardi, T. & Gorden, P. 2018. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. Endocrine, 60, 479-89.
[33]	Chan, J. L., Lutz, K., Cochran, E., Huang, W., Peters, Y., Weyer, C. & Gorden, P. 2011. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. Endocr. Pract., 17, 922-32.
[34]	Chong, A. Y., Lupsa, B. C., Cochran, E. K. & Gorden, P. 2010. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. Diabetologia, 53, 27-35.
[35]	Christensen, J. D., Lungu, A. O., Cochran, E., Collins, M. T., Gafni, R. I., Reynolds, J. C., Rother, K. I., Gorden, P. & Brown, R. J. 2014. Bone mineral content in patients with congenital generalized lipodystrophy is unaffected by metreleptin replacement therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 99, E1493-500.
[36]	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.
[16]	Rodríguez, A. J., Neeman, T., Giles, A. G., Mastronardi, C. A. & Paz Filho, G. 2014. Leptin replacement therapy for the treatment of non-HAART associated lipodystrophy syndromes: a meta-analysis into the effects of leptin on metabolic and hepatic endpoints. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 58, 783-97.
[37]	Safar Zadeh, E., Lungu, A. O., Cochran, E. K., Brown, R. J., Ghany, M. G., Heller, T., Kleiner, D. E. & Gorden, P. 2013. The liver diseases of lipodystrophy: the long-term effect of leptin treatment. J. Hepatol., 59, 131-7.
[17]	Schlögl, H., Müller, K., Horstmann, A., Miehle, K., Püschel, J., Villringer, A., Pleger, B., Stumvoll, M. & Fasshauer, M. 2016. Leptin Substitution in Patients With Lipodystrophy: neural Correlates for Long-term Success in the Normalization of Eating Behavior. Diabetes [Online], 65. Verfügbar unter: http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/829/CN-01379829/frame.html
[18]	Simha, V., et al. (2012). "Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety." Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 97(3): 785-792.

Die in der Tabelle 4-25 identifizierten relevanten Publikationen beziehen sich bis auf die Publikationen von Araujo-Vilar *et al.*, Schlögl *et al.* und Simha *et al.* [15; 17; 18] auf die von der EMA als zulassungsrelevante Daten berücksichtigten Studien NIH 991265/20010769 und FHA101. Die Publikationen von Araujo-Vilar *et al.*, Schlögl *et al.* und Simha *et al.* [15; 17; 18] sowie die Publikation zur Meta-Analyse von Rodríguez *et al.* [16] werden als publizierte

Evidenz beschreibend im Abschnitt 4.3.2.3.3.11 des Dossiers zur Bewertung des Zusatznutzens von Metreleptin erwähnt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: "Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NIH 991265/ 20010769	clinicaltrials.gov [38] ICTRP [39]	ja	ja	abgeschlossen
FHA101	clinicaltrials.gov [40] ICTRP [41]	ja	ja	abgeschlossen
Measure NCT02325674 (PASS)	clinicaltrials.gov [42] ICTRP [43]	ja	nein	laufend ^b
NCT02262806 (Compassionate use PL)	clinicaltrials.gov [44] ICTRP [45]	nein	nein	laufend ^b
NCT02262832 (Compassionate use GL)	clinicaltrials.gov [46] ICTRP [47]	nein	nein	laufend ^b
NCT02404896 (Expanded Access)	clinicaltrials.gov [48] ICTRP [49]	nein	nein	laufend ^b
NCT00657605	clinicaltrials.gov [50]	nein	nein	laufend ^b
NCT00659828	clinicaltrials.gov [51]	nein	nein	laufend ^b
NCT01679197	clinicaltrials.gov [13] ICTRP [52]	nein	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 23.08.2018.

b: keine publizierten Ergebnisse

PASS = Post-Authorization Safety Study; PL = partielle Lipodystrophie; GL = generalisierte Lipodystrophie

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-27: Studienpool – Relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a			
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertend en Arznei- mittels (ja/nein)	Gespon- serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien- bericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	
Einarmige, klini	sche Studie						
NIH 991265/ 20010769	ja	ja	nein	ja [53]	ja [38; 39]	ja [31-36]	
FHA101	ja	ja	nein	ja [54]	ja [40; 41]	ja [30; 37]	

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Stand: 27.09.2018

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NIH 991265 ¹	Einarmige, offene, monozentrische Dosis-Eskalations-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit einer kurzzeitigen Leptin-Substitution bei Patienten mit LD	Patienten mit generalisierter und partieller Lipodystrophie ab einem Alter von 5 Jahren	Metreleptin (n = 9)	8 Monate	1 Zentrum: National Institute of Health (NIH) in Bethesda, Maryland, USA Erster Patient eingeschlossen: 24.07.2000 Übergang in die Langzeitstudie NIH 20010769 nach 8 Monaten Behandlung	Co-primär: - Tatsächliche Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis Monat 12 - Prozentuale Veränderung der Triglyceride von Studienbeginn bis Monat 12 Sekundär: - Anteil der Patienten, die folgende Zielwerte erreichen: ○ ≥ 1 % tatsächliche Verringerung des HbA1c oder ≥ 30 % Verringerung der Triglyceride bis Monat 12 ○ ≥ 1,5 % Verringerung des HbA1c oder ≥ 35 % Verringerung der Triglyceride bis Monat 12

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						 ≥ 2 % Verringerung des HbA1c oder ≥ 40 % Verringerung der Triglyceride bis Monat 12
						- Tatsächliche und prozentuale Veränderung des Blutzuckerspiegels von Studienbeginn bis Monat 12
						Weitere:
						- Tatsächliche Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis zu jedem folgenden Studienbesuch
						- Tatsächliche und prozentuale Veränderung von Triglyceriden und Blutzucker von Studienbeginn bis zu jedem folgenden Studienbesuch
						- Anteil der Patienten mit einem HbA1c zu Studienbeginn > 7 %, welche die folgenden Zielwerte erreichten:

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						 Abnahme auf ≤ 7 % bis Monat 12 Abnahme um ≥ 1 % oder auf ≤ 7 % bis Monat 12
						Monat 12 - Anteil der Patienten mit Triglyceriden zu Studienbeginn ≥ 2,26 mmol/l (≥ 200 mg/dl), welche die folgenden Ziele erreichten: ○ Abnahme auf < 2,26 mmol/l (< 200 mg/dl) bis Monat 12
						Abnahme um ≥ 30 % oder auf < 2,26 mmol/l (< 200 mg/dl) bis Monat 12 - Anteil der Patienten mit Triglyceriden zu Studienbeginn ≥ 5,65 mmol/l (≥ 500 mg/dl), welche die folgenden Zielwerte erreichten:

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						 Abnahme auf 5,65 mmol/l (< 500 mg/dl) bis Monat 12
						 Abnahme um ≥ 30 % oder auf < 5,65 mmol/l (< 500 mg/dl) bis Monat 12
						- Anteil der Patienten mit Abnahme (um ≥ 1 %, ≥ 1,5 % und ≥ 2 %) des HbA1c bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen oder nach Monat 4 bis Monat 12
						- Anteil der Patienten mit Abnahme (um ≥ 30 %, ≥ 35 % und ≥ 40 %) der Triglyceride bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen oder nach Monat 4 bis Monat 12
						- Tatsächliche und prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12 bei verschiedenen Lipiden (Gesamtcholesterin,

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						LDL, HDL, freie Fettsäuren) - Tatsächliche Veränderung von Studienbeginn zu jedem Studienbesuch (bis Monat 12) für ALT und AST - Tatsächliche Veränderung des Lebervolumens von Studienbeginn zu jedem Studienbesuch (bis Monat 12) - UEs und SUEs
NIH 20010769 ¹	Einarmige, offene, monozentrische Studie zur Langzeitbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Leptin-Substitution bei Patienten mit LD	Patienten mit generalisierter und partieller Lipodystrophie ab einem Alter von 6 Monaten	Metreleptin (n = 107)	24 Monate Behandlungszeit und Nachbeobachtung alle 6 Monate nach Studienende	1 Zentrum: National Institute of Health (NIH) in Bethesda, Maryland, USA Erster Patient eingeschlossen: 24.07.2000 (Beginn der Studie NIH 991265) Letzter Patient eingeschlossen: 26.03.2014	Die Endpunkte waren die gleichen wie für die Studie NIH 991265.

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Datum des Studienberichts: 01.11.2016	
FHA101	Einarmige, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie assoziiert mit Diabetes mellitus und/oder Hypertriglyceridämie	Patienten mit Diabetes mellitus und/oder Hypertriglyceridämie assoziiert mit Lipodystrophie ab einem Alter von 5 Jahren	Metreleptin (n = 41)	12 Monate Behandlungszeit und Nachbeobachtung alle 6 Monate nach Studienende	6 Zentren in den USA Erster Patient eingeschlossen: 30.03.2009 Letzter Patient eingeschlossen: 23.01.2014 Datum des Studienberichts: 07.11.2016	Co-primär: - Tatsächliche Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis Monat 12 - Prozentuale Veränderung der Triglyceride von Studienbeginn bis Monat 12 Sekundär: - Anteil der Patienten, die folgende Zielwerte erreichen: ○ ≥ 1 % tatsächliche Verringerung des HbA1c oder ≥ 30 % Verringerung der Triglyceride bis Monat 12 ○ ≥ 1,5 % Verringerung des HbA1c oder ≥ 35 % Verringerung

der Triglyceride bis Monat 12 o ≥ 2 % Veringerung des HbA1c oder ≥ 40 % Verringerung der Triglyceride bis Monat 12 - Tatsächliche und prozentuale Veränderung des Blutzuckerspiegels von Studienbeginn bis Monat 12 Weitere: - Tatsächliche Veränderung des Blutzuckerspiegels von Studienbeginn bis Monat 12 Weitere: - Tatsächliche Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis zu jedem folgenden Studienbesuch - Tatsächliche und prozentuale Veränderung von Triglyceriden und Blutzucker von Studienbeginn bis zu jedem folgenden Studienbesuch - Anteil der Patienten mit einem HbA1c zu	Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
							bis Monat 12 ○ ≥ 2 % Verringerung des HbA1c oder ≥ 40 % Verringerung der Triglyceride bis Monat 12 - Tatsächliche und prozentuale Veränderung des Blutzuckerspiegels von Studienbeginn bis Monat 12 Weitere: - Tatsächliche Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis zu jedem folgenden Studienbesuch - Tatsächliche und prozentuale Veränderung von Triglyceriden und Blutzucker von Studienbeginn bis zu jedem folgenden Studienbeginn bis zu jedem folgenden Studienbesuch - Anteil der Patienten mit

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						welche die folgenden Zielwerte erreichten:
						Abnahme auf≤ 7 % bisMonat 12
						 Abnahme um ≥ 1 % oder auf ≤ 7 % bis Monat 12
						- Anteil der Patienten mit Triglyceriden zu Studienbeginn ≥ 2,26 mmol/l (≥ 200 mg/dl), welche die folgenden Zielwerte erreichten:
						O Abnahme auf < 2,26 mmol/l (< 200 mg/dl) bis Monat 12
						 Abnahme um ≥ 30 % oder auf < 2,26 mmol/l (< 200 mg/dl) bis Monat 12
						- Anteil der Patienten mit Triglyceriden zu Studienbeginn > 5,65 mmol/l (> 500 mg/dl), welche

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						die folgenden Zielwerte erreichten:
						Abnahme auf< 5,65 mmol/l(< 500 mg/dl)bis Monat 12
						 Abnahme um ≥ 30 % oder auf < 5,65 mmol/l (< 500 mg/dl) bis Monat 12
						- Anteil der Patienten mit tatsächlicher Abnahme (≥ 1 %, ≥ 1,5 % und ≥ 2 %) des HbA1c bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen in oder nach Monat 3 bis Monat 12
						- Anteil der Patienten mit prozentualer Abnahme (≥ 30 %, ≥ 35 % und ≥ 40 %) der Triglyceride bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen in oder nach Monat 3 bis Monat 12
						 Tatsächliche Veränderung von

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Studienbeginn zu jedem Studienbesuch (bis Monat 12) für ALT und AST - UEs und SUEs

¹ Die Ergebnisse der interventionellen Studien NIH 991265 und NIH 20010769 werden mittels einer gepoolten Analyse dargestellt, da der Übergang von der Studie NIH 991265 in die Studie NIH 20010769 fließend ist und alle Patienten bis auf einen Patienten aus der Studie NIH 991265 in die Studie NIH 20010769 übergingen.

RCT = Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); LD = Lipodystrophie; n = Anzahl der randomisierten Patienten; NIH = National Institute of Health; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; LDL = Low Density Lipoprotein; HDL = High Density Lipoprotein; ALT = Alanin-Amino-Transferase; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Т	agesdosis I	Metreleptin	ı	
NIH 991265	Geschlecht	Monat 1	Mor	nat 2	<i>Monat 3 – 4</i>	
	Männlich	0,01 mg/kg 0,02 mg/kg		ng/kg	0,04 mg/kg	
	Weiblich ≥ 18 Jahre	0,02 mg/kg	0,04 1	ng/kg	0,08 mg/kg	
	Weiblich < 18 Jahre	0,015 mg/kg	0,03 1	ng/kg	0,06 mg/kg	
NIH 20010769	Geschlecht	Startdosis	Dosisan	passung ^{1,}	Maximale Tagesdosis³	
	Weiblich ≥ 5 Jahre	0,08 – 0,10 mg/kg	0,01 - 0,0)2 ² mg/kg	$0.12 - 0.24^3$ mg/kg	
	Weiblich < 5 Jahre	0,06 mg/kg	0,01 1	ng/kg	$0.12 - 0.24^3$ mg/kg	
	Männlich	0,06 mg/kg	0,01 mg/kg		$0.12 - 0.24^3 \text{ mg/kg}$	
FHA101	Geschlecht	Startdosis		Do	osisanpassung	
	Männlich und weiblich ≤ 40 kg	0,06 mg/kg		0,02 mg/kg		
	Männlich > 40 kg	2,5 mg	2,5 mg		1,25 – 2,5 mg	
	Weiblich > 40 kg	5,0 mg		1	,25 – 2,5 mg	
Dosierung gemäß Zusammenfassung der Merkmale des	Geschlecht	Tagesdosis bei Behandlungsbeginn (Injektionsvolumen)	Dosisanp (Injektion	assungen svolumen)	Tageshöchstdosis (Injektionsvolumen)	
Arzneimittels	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)		2,5 mg 0,5 ml)	10 mg (2 ml)	
	Frauen > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 – 2,5 mg (0,25 – 0,5 ml)		10 mg (2 ml)	

¹ Dosisanpassungen konnten nach 6 Monaten Behandlungsdauer erfolgen. Eine Dosisanpassung pro Woche war erlaubt.

In der Dosis-Eskalations-Studie NIH 991265 basierte die Dosierung auf dem Körpergewicht. Die Gabe von Metreleptin erfolgte subkutan zweimal täglich. Eine Auftitration der Dosis wurde über 4 Monate durchgeführt. Die Dosis wurde bei Frauen höher angesetzt als bei Männern, da Frauen in der Normalbevölkerung einen höheren Leptinspiegel aufweisen [55; 56].

 $^{^2}$ Dosisanpassungen in Höhe von 0,02 mg/kg waren nur für weibliche Patienten ≥ 10 Jahre vorgesehen.

³ Eine Dosiserhöhung auf mehr als 0,12 mg/kg war nur für Patienten vorgesehen, welche eine deutliche Abnahme ihres metabolischen Status zeigten, für welche es keine alternative Erklärung gab.

In der Studie NIH 20010769 wurde die Startdosis aufgrund der guten Verträglichkeit sowie der besseren Wirksamkeit höherer Dosen angepasst und die Gabe von Metreleptin erfolgte nur noch einmal pro Tag. Dosisanpassungen konnten nach 6 Monaten Behandlungsdauer durchgeführt werden; dabei war eine Dosisanpassung pro Woche erlaubt. Die Dosisanpassungen wurden anhand der verfügbaren klinischen und metabolischen Daten vom Prüfarzt vorgenommen. Die maximale Tagesdosis lag bei 0,24 mg/kg/Tag.

Nach Auswertung der Dosierungen von Metreleptin in der Studie NIH 991265/20010769 wurde für die Studie FHA101 die Dosierung erneut angepasst. Die optimale Startdosis für Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg betrug 0,06 mg/kg. Für Patienten mit einem Körpergewicht von > 40 kg betrug die Startdosis 2,5 mg für Männer und 5,0 mg für Frauen. Basierend auf dem klinischen Ansprechen wurde die Dosierung erhöht oder reduziert.

In Abstimmung mit der EMA wurden die Dosierungen der Studien NIH 991265/20010769 und FHA101 zu der in Tabelle 4-29 aufgeführten Dosierung gemäß Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vereint [10].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen aus NIH 991265/20010769 und FHA101 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		NIH 99126	5/20010769		FH	A101
Gruppe	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL gesamt (N = 41)	GL gesamt (N = 9)	PL gesamt (N = 32)
Alter (Jahre)						
n MW (SD) Median Spanne	15 19,5 (18,10) 13,0 1,0; 68,0	51 17,3 (10,63) 16,0 2,0; 59,0	66 17,8 (12,59) 15,0 1,0; 68,0	41 34,1 (14,64) 34,0 10,0; 64,0	9 29,7 (18,37) 25,0 9,0; 67,0	32 46,0 (11,43) 44,5 23,0; 67,0
Altersgruppe (Jahre) n, (%)	7-77-	,-,,-	7-7-7-		- ,-, ,-	- 7- 7 7-
<pre></pre>	1 (6,7) 0 5 (33,3) 5 (33,3) 11 (73,3) 4 (26,7)	0 4 (7,8) 7 (13,7) 23 (45,1) 34 (66,7) 17 (33,3)	1 (1,5) 4 (6,1) 12 (18,2) 28 (42,4) 45 (68,2) 21 (31,8)	0 0 2 (4,9) 6 (14,6) 8 (19,5) 33 (80,5)	0 0 2 (22,2) 1 (11,1) 3 (33,3) 6 (66,7)	0 0 0 0 0 32 (100,0)
Geschlecht n, (%)						
Männlich Weiblich	15 (100,0) 0	0 51 (100,0)	15 (22,7) 51 (77,3)	1 (2,4) 40 (97,6)	1 (11,1) 8 (88,9)	1 (3,1) 31 (96,9)
Rasse n, (%)						
Kaukasisch Schwarz Asiatisch Nativ amerik. Hispanisch Andere	7 (46,7) 2 (13,3) 1 (6,7) 0 5 (33,3) 0	24 (47,1) 14 (27,5) 2 (3,9) 2 (3,9) 6 (11,8) 3 (5,9)	31 (47,0) 16 (24,2) 3 (4,5) 2 (3,0) 11 (16,7) 3 (4,5)	36 (87,8) 0 1 (2,4) 0 2 (4,9) 2 (4,9)	8 (88,9) 1 (11,1) 0 0 0	22 (68,8) 3(9,4) 1 (3,1) 2 (6,3) 1 (3,1) 3 (9,4)
Lipodystrophie-Typ						
AGL APL CGL FPLD	7 (46,7) 0 8 (53,3) 0	14 (27,5) 0 37 (72,5) 0	21 (31,8) 0 45 (68,2) 0	0 6 (14,6) 0 35 (85,4)	6 (66,7) 0 2 (22,2) 0	0 3 (9,4) 0 29 (90,6)

Studie		NIH 99126	5/20010769		FHA	101
Gruppe	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL gesamt (N = 41)	GL gesamt (N = 9)	PL gesamt (N = 32)
Leptinspiegel, nüchtern (ng/ml)					k. A.	k. A.
n MW (SD) Median Spanne	15 1,0 (0,74) 1,0 0,3; 3,3	49 1,4 (1,03) 1,1 0,2; 5,3	64 1,3 (0,98) 1,0 0,2; 5,3	41 6,4 (3,52) 5,9 1,0; 16,9	- - -	- - - -
Gewicht (kg), n ≤ 40 kg > 40 kg	4 (26,7) 11 (73,3)	14 (27,5) 37 (72,5)	18 (27,3) 48 (72,7)	1 (2,4) 40 (97,6)	1 (11,1) 8 (88,9)	0 32 (100,0)
BMI (kg/m²), n MW (SD) Median Spanne	15 20,9 (3,90) 20,0 14,0; 26,9	49 20,6 (3,45) 20,6 14,1; 29,5	64 20,7 (3,53) 20,5 14,0; 29,5	41 25,8 (4,09) 25,3 17,7; 33,3	9 22,6 (7,43) 21,3 13,9; 38,4	32 30,9 (6,13) 30,3 19,1; 41,2
Antidiabetika ^a Insulin (jegliches) Nur Insulin Insulin + orale Med. Nur orale Medikation	11 (73,3) 6 (40,0) 4 (26,7) 2 (13,3) 5 (33,3)	42 (82,4) 33 (64,7) 15 (29,4) 18 (35,3) 7 (13,7)	53 (80,3) 39 (59,1) 19 (28,8) 20 (30,3) 12 (18,2)	37 (90,2) 20 (48,8) 6 (14,6) 13 (31,7) 15 (36,6)	2 (22,2) 2 (22,2) 0 2 (22,2) 0	19 (59,4) 10 (31,3) 5 (15,6) 6 (18,8) 5 (15,6)
Orale Antidiabetika ^a Biguanide Glitazone Sulfonylharnstoffe	7 (46,7) 7 (46,7) 0 0	25 (49,0) 24 (47,1) 2 (3,9) 0	32 (48,5) 31 (47,0) 2 (3,0) 0	28 (68,3) 23 (56,1) 15 (36,6) 6 (14,6)	k. A. - - -	k. A. - - -
Lipidsenkera	6 (40,0)	28 (54,9)	34 (51,5)	34 (82,9)	2 (22,2)	19 (59,4)
HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren Andere lipidmodifizierende	3 (20,0) 1 (6,7)	8 (15,7) 9 (17,6)	11 (16,7) 10 (15,2)	13 (31,7) 19 (46,3)	1 (11,1) 1 (11,1)	9 (28,1) 7 (21,9)
Substanzen Fibrate	3 (20,0)	22 (43,1)	25 (37,9)	21 (51,2)	1 (1,11)	5 (15,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie		NIH 99126	5/20010769		FHA	.101
Gruppe	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL gesamt (N = 41)	GL gesamt (N = 9)	PL gesamt (N = 32)
Andere Begleitmedikation ^b		•				
Metformin	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	2 (22,2)	6 (18,8)
Lisinopril	2 (13,3)	7 (13,7)	9 (13,6)	9 (22,0)	1 (1,11)	10 (31,3)
Enalapril	2 (13,3)	5 (9,8)	7 (10,6)	4 (9,8)	k. A.	k. A.
Cholecalciferol	1 (6,7)	1 (2,0)	2 (3,0)	5 (12,2)	k. A.	k. A.
Ergocalciferol	0	1 (2,0)	1 (1,5)	6 (14,6)	k. A.	k. A.
Spironolacton	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1 (1,11)	4 (12,5)
Simvastatin	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1 (1,11)	5 (15,6)
Fischöl	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1 (1,11)	4 (12,5)
Multivitamine	0	4 (7,8)	4 (6,1)	6 (14,6)	0	5 (15,6)
Cyclobenzaprin- Hydrochlorid	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0	2 (6,3)
Acetylsalicylsäure	1 (6,7)	4 (7,8)	5 (7,6)	7 (17,1)	0	11 (34,4)
Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0	3 (9,4)
Pioglitazon-Hydrochlorid	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0	4 (12,5)
HbA1c (%), n	15	49	64	41	9	32
MW (SD)	8,1 (2,52)	8,8 (2,25)	8,6 (2,32)	8,0 (2,15)	7,7 (1,99)	8,1 (1,71)
Median	8,4	8,7	8,7	7,8	8,4	8,0
Min; Max	4,5; 13,0	4,5; 13,7	4,5; 13,7	4,6; 13,3	5,1; 10,2	5,6; 12,8
HbA1c (%), n (%)						
< 6,5	6 (40,0)	9 (17,6)	15 (22,7)	12 (29,3)	3 (33,3)	5 (15,6)
≥ 6,5	9 (60,0)	40 (78,4)	49 (74,2)	29 (70,7)	6 (66,7)	27 (84,4)
≥ 7,0	9 (60,0)	40 (78,4)	49 (74,2)	26 (63,4)	5 (55,6)	25 (78,1)
≥ 8,0	9 (60,0)	33 (64,7)	42 (63,6)	19 (46,3)	5 (55,6)	16 (50,0)
Triglyceride, nüchtern (mmol/l), n	15	48	63	41	8	32
MW (SD)	4,8 (6,18)	17,6 (28,16)	14,5 (25,29)	12,0 (22,85)	19,9 (40,90)	7,9 (11,88)
Median	2,5	5,5	4,6	4,1	3,3	3,2
Min; Max	1,1; 25,3	0,6; 143,3	0,6; 143,3	1,1; 109,5	1,5; 119,9	0,7; 50,4
,	1,1, 20,0	0,0,110,0	0,0,110,0	1,1, 10,,0	1,0,117,7	0,7,00,1
Triglyceride, nüchtern, n (%)						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie		NIH 99126	5/20010769		FH	FHA101		
Gruppe	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL gesamt (N = 41)	GL gesamt (N = 9)	PL gesamt (N = 32)		
< 2,26 mmol/l ≥ 2,26 mmol/l ≥ 2,26 - < 5,65 mmol/l ≥ 5,65 mmol/l	6 (40,0) 9 (60,0) 6 (40,0) 3 (20,0)	7 (13,7) 41 (80,4) 18 (35,5) 23 (45,1)	13 (19,7) 50 (75,8) 24 (36,4) 26 (39,4)	7 (17,1) 34 (82,9) 19 (46,3) 15 (36,6)	2 (22,2) 6 (66,7) k. A. 3 (33,3)	9 (28,1) 23 (71,9) k. A. 7 (21,9)		
Komposit HbA1c und/oder Triglyceride, n (%)								
HbA1c < 6,5 % und								
Triglyceride < 2,26 mmol/l	4 (26,7)	2 (3,9)	6 (9,1)	3 (7,3)	0	1 (3,1)		
Triglyceride ≥ 2,26 mmol/l	2 (13,3)	7 (13,7)	9 (13,6)	9 (22,0)	3 (33,3)	4 (12,5)		
Triglyceride < 5,65 mmol/l	5 (33,3)	8 (15,7)	13 (19,7)	10 (24,4)	3 (33,3)	4 (12,5)		
Triglyceride ≥ 5,65 mmol/l	1 (6,7)	1 (2,0)	2 (3,0)	2 (4,9)	0	1 (3,1)		
HbA1c ≥ 6,5 % und								
Triglyceride < 2,26 mmol/l	2 (13,3)	5 (9,8)	7 (10,6)	4 (9,8)	2 (22,2)	8 (25,0)		
Triglyceride ≥ 2,26 mmol/l	7 (46,7)	34 (66,7)	41 (62,1)	25 (61,0)	3 (33,3)	19 (59,4)		
Triglyceride < 5,65 mmol/l	7 (46,7)	17 (33,3)	24 (36,4)	16 (39,0)	2 (22,2)	21 (65,6)		
Triglyceride ≥ 5,65 mmol/l	2 (13,3)	22 (43,1)	24 (36,4)	13 (31,7)	3 (33,3)	6 (18,8)		
HbA1c ≥ 6,5 % und/oder					k. A.	k. A.		
Triglyceride ≥ 2,26 mmol/l	11 (73,3)	47 (92,2)	58 (87,9)	38 (92,7)	-	-		
Triglyceride ≥ 5,65 mmol/l	10 (66,7)	41 (80,4)	51 (77,3)	31 (75,6)	-	-		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie		NIH 99126	FHA	FHA101		
Gruppe	GL	GL	GL	PL	GL	PL
	Männer	Frauen	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt
	(N = 15)	(N = 51)	(N = 66)	(N = 41)	(N = 9)	(N = 32)
Blutzucker, nüchtern (mmol/l), n	15	49	64	41	9	32
MW (SD)	9,9 (4,46)	10,7 (5,19)	10,3 (5,04)	8,7 (4,35)	11,4 (6,03)	8,3 (3,51)
Median	7,0	9,7	8,7	7,0	10,4	7,8
Min; Max	3,9; 18,4	3,6; 26,5	3,6; 26,5	2,7; 20,4	4,2; 23,3	2,0; 15,0
Blutzucker, nüchtern n (%) < 5,55 mmol/l ≥ 5,55 - < 6,99 mmol/l ≥ 6,99 mmol/l	3 (20,0)	8 (15,7)	11 (16,7)	11 (26,8)	1 (11,1)	10 (31,3)
	4 (26,7)	6 (11,8)	10 (15,2)	8 (19,5)	2 (22,2)	1 (3,1)
	8 (53,3)	35 (68,6)	43 (65,2)	22 (53,7)	6 (66,7)	21 (65,6)
ALT, n (%) ≤ ULN > ULN	2 (13,3)	13 (25,5)	15 (22,7)	27 (65,9)	5 (55,6)	23 (71,9)
	13 (86,7)	36 (70,6)	49 (74,2)	14 (34,1)	4 (44,4)	9 (28,1)
AST, n (%) ≤ ULN > ULN	5 (33,3)	23 (45,1)	28 (42,4)	31 (75,6)	5 (55,6)	27 (84,4)
	10 (66,7)	26 (51,0)	36 (54,5)	10 (24,4)	4 (44,4)	5 (15,6)

^a Begriffe über mehrere WHODD ATC Klassen sind gruppiert, um die Gesamthäufigkeit anzugeben.

Die Angaben in Prozent erfolgen mit einer Nachkommastelle. Dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.

GL = generalisierte Lipodystrophie; N = Anzahl der Patienten in der Population; PL = partielle Lipodystrophie; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; MW = Mittelwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); AGL = Acquired Generalized Lipodystrophy (Erworbene generalisierte Lipodystrophie); APL = Acquired Partial Lipodystrophy (Erworbene partielle Lipodystrophie); CGL = Congenital Generalized Lipodystrophy (Angeborene generalisierte Lipodystrophie); FPLD = Familial Partial Lipodystrophy (Familiäre partielle Lipodystrophie); k. A. = keine Angabe; BMI = Body Mass Index; HMG-CoA = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; Min = Minimum; Max = Maximum; ALT = Alanin-Amino-Transferase; ULN = Upper Limit of Normal (obere Normwertgrenze); AST = Aspartat-Amino-Transferase; WHODD = World Health Organization Drug Dictionary; ATC = Anatomisch Therapeutischer Code

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.1.2.1A, 14.1.3.1A, 14.3.6.2, 14.3.6.5 und CSR FHA Tabelle 14.1.2.1A, 14.1.3.1A, 14.3.6.5 [53; 54]

^b Individuelle WHODD Preferred Terms wurden mit einer Häufigkeit von > 15 % (FHA101) oder 10 % (NIH-Studien) in der GL-Gruppe oder der PL-Gruppe angegeben.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

NIH 991265/20010769

Die Studie NIH 991265 ist eine einarmige, offene monozentrische Dosis-Eskalations-Studie, welche die Sicherheit und Wirksamkeit einer kurzzeitigen Leptin-Substitution bei Patienten mit LD untersucht. Im Anschluss konnten Patienten aus der Studie NIH 991265 in die Studie NIH 20010769 übernommen werden. Die Studie NIH 20010769 ist eine einarmige, offene, monozentrische Studie, die zur Langzeitbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie durchgeführt wurde. Neben den Patienten aus der Studie NIH 991265 wurden auch neue Patienten rekrutiert.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die gepoolte Darstellung der Studienergebnisse wie sie im klinischen Studienreport ebenfalls durchgeführt wurde. Obwohl die Studie NIH 991265 sowie die Studie NIH 20010769 einzeln durchgeführt wurden, können beide Studien als eine verlängerte Studie betrachtet werden, da die Studienprotokolle sehr ähnlich sind und alle Patienten bis auf ein Patient der Studie NIH 991265 in die Studie NIH 20010769 übergegangen sind. Deswegen wurden die Studienergebnisse in einem gemeinsamen klinischen Studienreport berichtet und ausgewertet. Die beiden Studien werden nachfolgend als Studie NIH 991265/20010769 bezeichnet. Die Studiendauer der Studie NIH 991265/20010769 beträgt 14 Jahre.

Sowohl Frauen als auch Männer waren für die Studie geeignet und mussten eine klinische bedeutsame Lipodystrophie (CGL, FPLD, AGL oder APL) aufweisen. In die Studie NIH 991265 konnten Patienten > 5 Jahre eingeschlossen werden, für einen Einschluss in die Studie NIH 20010769 mussten die Patienten älter als 6 Monate sein. Zudem mussten sie für den Einschluss in beide Studien mindestens eine der folgenden metabolischen Auffälligkeiten aufweisen:

- Diabetes mellitus (Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl ODER 2-h-Blutzucker ≥ 200 mg/dl nach Einnahme von 75 g [1,75 g/kg] oraler Glucose ODER Diabetes-Symptome mit zufälligem Blutzuckerspiegel von ≥ 200 mg/dl)
- Insulinspiegel (nüchtern) > 30µU/ml
- Triglyceridspiegel (nüchtern):
 - Studie NIH 991265: > 200 mg/dl (> 2,26 mmol/l)
 - Studie NIH 2001769: > 200mg/dl (> 2,26 mmol/l) ODER postprandial erhöhter Triglyceridspiegel > 500 mg/dl (> 5,65 mmol/l) (bei klinisch nicht indizierter Nüchternheit, z. B. bei Kindern)

Als weiteres Auswahlkriterium wurde der Leptinspiegel verwendet. Patienten, die für die Studie NIH 991265 in Frage kamen, mussten folgende Leptinspiegel aufweisen: < 4,0 ng/ml (Frauen) bzw. < 3,0 ng/ml (Männer). Für eine Teilnahme an der Studie NIH 20010769 waren folgende Leptinspiegel notwendig: < 12 ng/ml (Frauen), < 8,0 ng/ml (Männer > 5 Jahre), Kinder < 6 ng/ml (6 Monate – 5 Jahre).

In Abbildung 4-5 ist das jeweilige Studiendesign dargestellt. Patienten aus der Studie NIH 991265 konnten nach Monat 8 in die Langzeitstudie NIH 20010769 übergehen.

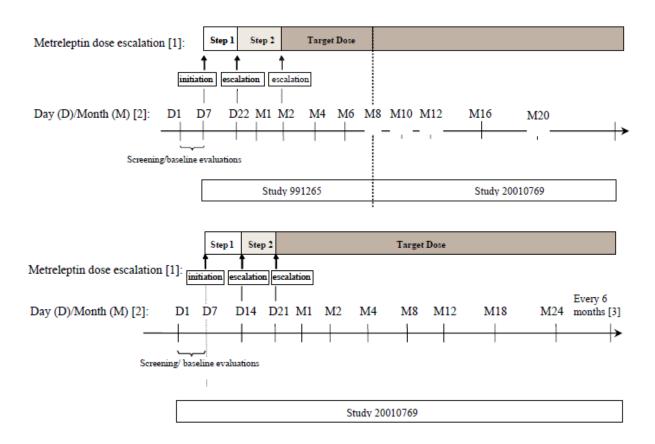


Abbildung 4-5: Studiendesign NIH 991265/20010769

Die Wirksamkeit von Metreleptin wurde in beiden Studien anhand der Veränderung des HbA1c, des Triglyceridspiegels sowie der Veränderung des Glucosespiegels bestimmt. Alle coprimären und sekundären Endpunkte sind in Tabelle 4-28 aufgeführt.

In die Studie NIH 991265/20010769 wurden insgesamt 107 Patienten (GL gesamt: 66, PL gesamt: 41) eingeschlossen mit einem mittleren Alter von 18 Jahren in der GL-Population und von 34 Jahren in der PL-Population. Die Patienten waren zu 47 % (GL-Population) bzw. 88 % (PL-Population) kaukasischer Abstammung. Die jeweiligen Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-30 dargestellt.

FHA101

Die Studie FHA101 ist eine einarmige, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie assoziiert mit Diabetes mellitus und/oder Hypertriglyceridämie. Durch die Studie FHA101 wurde Patienten mit LD der Zugang zu Metreleptin im Rahmen eines Expanded-Access-Programms ermöglicht.

Sowohl Frauen als auch Männer waren für die Studie geeignet und mussten eine klinische bedeutsame Lipodystrophie (CGL, FPLD, AGL oder APL) aufweisen sowie Diabetes mellitus und/oder Hypertriglyceridämie (Triglyceridkonzentration [nüchtern] > 200 mg/dl). Patienten ab einem Alter von 5 Jahren konnten in die Studie FHA101 eingeschlossen werden. Das Studiendesign ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

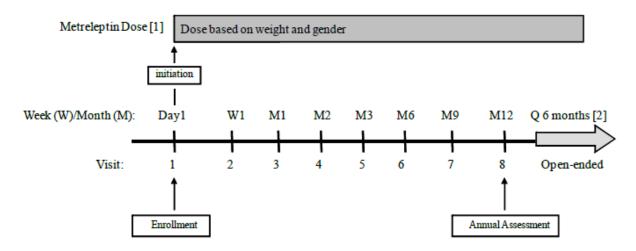


Abbildung 4-6: Studiendesign FHA101

Die Wirksamkeit von Metreleptin wurde durch die Messung des HbA1c, des Plasmaglucosespiegels (nüchtern) sowie des Serumtriglyceridspiegels (nüchtern) bestimmt. Eine Übersicht über die co-primären und sekundären Endpunkte der Studie FHA101 ist in Tabelle 4-28 dargestellt.

In die Studie FHA101 wurden insgesamt 41 Patienten (GL gesamt: 9, PL gesamt: 32) eingeschlossen mit einem mittleren Alter von 30 Jahren in der GL-Population und von 46 Jahren in der PL-Population. Die Patienten waren zu 89 % (GL-Population) bzw. 69 % (PL-Population) kaukasischer Abstammung. Die jeweiligen Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-30 dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der Studien NIH 991265/20010769 und FHA101 deckt die vorgesehene Zielpopulation der Indikation ab und erfüllt deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Die Studienergebnisse sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	gu-sg-		Verblin	dung	ige		ial
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	 Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
NIH 991265	nein	nein	nein	nein	ja	nein	hoch
NIH 20010769	nein	nein	nein	nein	ja	nein	hoch
FHA101	nein	nein	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der berücksichtigten Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und somit auch für alle berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte als "hoch" bewertet. Einzelne Aspekte, die die Aussagekraft der Daten beeinflussen könnten, wurden dennoch, sofern diese sinnvoll adressiert werden konnten, auf Studien- oder Endpunktebene bewertet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Todesfälle – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von "Todesfälle" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NIH 991265	Alle Todesfälle wurden unabhängig von der Todesursache im Rahmen der Beobachtung
NIH 20010769	der unerwünschten Ereignisse erfasst. Dargestellt werden Anzahl und Anteil der verstorbenen Patienten.
FHA101	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Todesfälle" in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
NIH 991265	nein	ja	ja	nein
NIH 20010769	nein	ja	ja	nein
FHA101	nein	ja	ja	nein

Es handelt sich bei den vorliegenden Studien NIH 991265/20010769 und FHA101 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien und daher kann auf Studienebene eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Jedoch ist trotz des offenen Designs keine Verzerrung zu erwarten, da der Endpunkt "Todesfälle" unabhängig von der Verblindung auf die gleiche Weise erhoben wird.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Studie NIH 991265/NIH 20010769

Tabelle 4-34: Ergebnisse für "Todesfälle" aus der Studie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen

Studie	NIH 991265/NIH 20010769				
Analysierte Population: SAS	GL GL GL PL Männer Frauen gesamt Frauen (N = 15) (N = 51) (N = 66) (N = 40)				PL gesamt ^a (N = 41)
Todesfälle, n (%)	0	3 (5,9)	3 (4,5)	1 (2,5)	1 (2,4)

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten in der Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ n = Patienten mit Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.3.1.1A [53]

In der Auswertung der Studie NIH 991265/20010769 wurden insgesamt 4 Todesfälle berichtet. In der GL-Population verstarben 3 Patienten (4,5 %). Diese Todesfälle traten nur bei weiblichen Patienten auf und sind auf Nierenversagen, Herzstillstand oder chronisches Leberversagen zurückzuführen. In der PL-Population trat ein Todesfall (2,4 %) aufgrund einer hypoxämischischämischen Enzephalopathie auf. Die berichteten Todesfälle stehen nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Ergebnisse der Studie FHA101

Tabelle 4-35: Ergebnisse für "Todesfälle" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen

Studie	FAH101				
Analysierte Population: SAS	GL GL GL PL Männer Frauen gesamt Frauen (N = 1) (N = 8) (N = 9) (N = 31)				PL gesamt ^a (N = 32)
Todesfälle, n (%)	0	1 (12,5)	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

SAS = Safety Analysis Set; GL = generalisierte Lipodystrophie; N = Patienten in der Population; PL = partielle Lipodystrophie; n = Patienten mit Ereignis/Messwert; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion

Quelle: CSR FHA101 Tabelle 14.3.1.1A [54]

In der Studie FHA101 verstarben 2 weibliche Patienten, eine Patientin mit GL (11,1 %) und eine Patientin mit PL (3,1 %). Ein Todesfall ist auf ein Adenokarzinom zurückzuführen. Der weitere Todesfall trat in Folge eines Bewusstseinsverlustes auf. Es wurde kein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt.

4.3.2.3.3.2 Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NIH 991265	Der HbA1c sowie die Triglyceridspiegel (nüchtern) wurden aus Blutproben der Patienten zu definierten Zeitpunkten bestimmt. Der erste Messzeitpunkt (Baseline) fand bis zu 7 Tage vor Beginn der Metreleptin-Behandlung statt. Die erste Metreleptin-Behandlung wurde an Tag 7 durchgeführt. Die weiteren Studienbesuche wurden in den Monaten 1, 2, 4, 6, 8 und 12 durchgeführt. Ab Monat 8 der Behandlung wurden die Patienten in Studie NIH 20010769 aufgenommen, wenn die Metreleptin-Behandlung fortgeführt werden sollte.
NIH 20010769	Der HbA1c sowie die Triglyceridspiegel (nüchtern) wurden aus Blutproben der Patienten zu definierten Zeitpunkten bestimmt. Der erste Messzeitpunkt (Baseline) fand bis zu 7 Tage vor Beginn der Metreleptin-Behandlung statt. Die weiteren Studienbesuche wurden in den Monaten 3, 6 und 12 sowie danach alle 6 Monate durchgeführt.
FHA101	Der HbA1c sowie die Triglyceridspiegel (nüchtern) wurden an Tag 1 sowie zu Monat 3, 6, 9, 12 und alle 6 Monate bei Fortsetzung der Behandlung, vorzeitiger Beendigung der Studie oder während der Nachbeobachtung aus Blutproben der Patienten bestimmt.
HbA1c = glykos	ylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
NIH 991265	nein	ja	ja	nein
NIH 20010769	nein	ja	ja	nein
FHA101	nein	ja	ja	nein

Obwohl es sich um potenziell hoch verzerrte Studien handelt, sind die Ergebnisse der Messungen für Verzerrung nicht anfällig, da die Werte nicht durch ein offenes Design und fehlende Randomisierung beeinflusst werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Studie NIH 991265/20010769

Tabelle 4-38: Ergebnisse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" aus der Studie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen

Studie	NIH 991265/NIH 20010769						
Analysierte Population: FAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 47)	GL gesamt (N = 62)	PL Frauen (N = 39)	PL gesamt ^a (N = 40)		
HbA1c (%)							
Baseline, n	15	47	62	39	40		
MW (SD) Median Min; Max	8,1 (2,52) 8,4 4,5; 13,0	8,7 (2,27) 8,7 4,5; 13,7	8,6 (2,23) 8,7 4,5; 13,7	7,9 (2,19) 7,6 4,6; 13.3	7,9 (2,16) 7,7 4,6; 13,3		
Monat 12, n	14	45	59	36	37		
MW (SD) Median Min; Max	6,2 (1,41) 5,7 4,7; 9,0	6,5 (1,76) 6,1 4,4; 12,8	6,4 (1,68) 6,0 4,4; 12,8	7,4 (1,84) 7,0 4,8; 12,7	7,4 (1,82) 7,1 4,8; 12,7		
Tatsächliche Veränderung von Baseline, n	14	45	59	36	37		
MW (SD) [95 %-KI] p-Wert ^b	-1,9 (2,34) [-3,2; -0,5] 0,011	-2,2 (2,10) [-2,9; -1,6] < 0,001	-2,2 (2,15) [-2,7; -1,6] < 0,001	-0,6 (1,23) [-1,0; -0,2] 0,007	-0,6 (1,21) [-1,0; -0,2] 0,005		
Triglyceride (mmol/l)						
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	15 4,8 (6,18) 2,5 1,1; 25,3	46 17,9 (28,70) 5,5 0,6; 143,3	61 14,7 (25,66) 4,6 0,6; 143,3	39 11,8 (23,25) 4,1 1,1; 109,5	40 12,2 (23,10) 4,3 1,1; 109,5		
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	14 1,8 (0,95) 1,7 0,6; 3,5	44 5,3 (6,78) 2,8 0,7; 31,9	58 4,5 (6,10) 2,3 0,6; 31,9	36 6,4 (9,10) 3,7 1,0; 41,2	37 6,3 (8,99) 3,6 1,0; 41,2		
% Veränderung von Baseline ^c , n	14	43	57	36	37		
MW (SD) [95 %-KI] p-Wert ^b	-29,8 (41,70) [-53,9; -5,7] 0,019	-32,9 (78,96) [-57,2; -8,6] 0,009	-32,1 (71,28) [-51,0; -13,2] 0,001	14,2 (203,29) [-54,6; 83,0] 0,678	11,3 (201,21) [-55,8; 78,4] 0,734		

Studie	NIH 991265/NIH 20010769					
Analysierte Population: FAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 47)	GL gesamt (N = 62)	PL Frauen (N = 39)	PL $gesamt^a$ $(N = 40)$	

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet. Diese Imputationsmethode berücksichtigt nur Ergebnisse die mindestens 6 Monate (180 Tage) nach Baseline gemessen wurden.

FAS = Full Analysis Set; GL = generalisierte Lipodystrophie; N = Patienten in der Population; PL = partielle Lipodystrophie; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; n = Patienten mit Ereignis/Messwert; MW = Mittelwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); Min = Minimum; Max = Maximum; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.2.1.1.2A [53]

Die Behandlung mit Metreleptin führt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline für GL- und PL-Patienten des FAS der Auswertung der Studie NIH 991265/20010769. Bei GL-Patienten reduziert sich der Mittelwert des HbA1c von 8,6 % zu Baseline auf 6,4 % nach 12 Monaten. Dies entspricht einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Veränderung von -2,2 % (95 %-KI [-2,7; -1,6]; p < 0,001). Die Verbesserung des HbA1c nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline zeigt sich sowohl für weibliche als auch für männliche GL-Patienten (GL Männer: -1,9 %; 95 %-KI [-3,2; -0,5]; p = 0,011; GL Frauen: -2,2 %; 95 %-KI [-2,9; -1,6]; p < 0,001). Bei PL-Patienten reduziert sich der Mittelwert des HbA1c von 7,9 % zu Baseline auf 7,4 % nach 12 Monaten. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Veränderung von -0,6 % (95 %-KI [-1,0; -0,2]; p = 0,005). Dieses zeigt sich ebenfalls für weibliche PL-Patienten (PL Frauen: -0,6 %; 95 %-KI [-1,0; -0,2]; p = 0,007).

Es zeigt sich außerdem eine statistisch signifikante Verbesserung der Triglyceride für GL-Patienten. Der Baseline-Triglyceridspiegel reduziert sich von 14,7 mmol/l auf 4,5 mmol/l nach 12 Monaten. Dies entspricht einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Veränderung von -32,1 % (95 %-KI [-51,0; -13,2]; p = 0,001). Die Verbesserung der Triglyceride nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline zeigt sich sowohl für weibliche als auch für männliche GL-Patienten (GL Männer: -29.8 %; 95 %-KI [-53.9; -5.7]; p = 0.019; GL Frauen: -32.9 %; 95 %-KI [-57,2; -8,6]; p = 0,009). In der PL-Population zeigt sich eine nicht statistisch signifikante Zunahme des Triglyceridspiegels von 11,3 % (95 %-KI [-55,8; 78,4]; p = 0,734) in der PL-Gesamtpopulation (PL Frauen: 14,2 %; 95 %-KI [-54,6; 83,0]; p = 0,678). Diese Zunahme ist durch einen Patienten zu erklären, der eine > 1 000 % Zunahme des Triglyceridspiegels aufweist. Zu Studienbeginn lag der Baseline-Wert dieses Patienten bei 3,0 mmol/l, welcher nach 6 Monaten auf 18,6 mmol/l und nach 12 Monaten auf 37,7 mmol/l anstieg. Dieser Patient wurde vom Prüfarzt zwei Tage vor der Bewertung zu Monat 12 aufgrund von fehlender Compliance mit der Studienmedikation von der Studie ausgeschlossen. Es wurde daher eine ad hoc Analyse des FAS der PL-Population ohne diesen Patienten durchgeführt, welche in der nachfolgenden Tabelle 4-39 dargestellt ist.

^b p-Wert mittels Zweistichproben-t-Test

^c Die dargestellte prozentuale Veränderung berechnet sich aus der Summe der prozentualen Veränderung jedes einzelnen Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" aus der Studie NIH 991265/20010769 (Ausschluss von einem PL-Patienten) – weitere Untersuchungen

Studie	NIH 991265/20010769			
Analysierte Population: FAS	PL Frauen (N = 38)	PL gesamt ^a (N = 39)		
HbA1c (%)				
Baseline, n	38	39		
MW (SD)	7,9 (2,21)	8,0 (2,18)		
Median	7,7	7,8		
Min; Max	4,6; 13,3	4,6; 13,3		
Monat 12, n	35	36		
MW (SD)	7,4 (1,87)	7,5 (1,84)		
Median	7,1	7,2		
Min; Max	4,8; 12,7	4,8; 12,7		
Tatsächliche Veränderung von Baseline, n	35	36		
MW (SD)	-0,6 (1,24)	-0,6 (1,22)		
[95 %-KI]	[-1,0; -0,2]	[-1,0; -0,2]		
p-Wert ^b	0,007	0,005		
Triglyceride (mmol/	1)			
Baseline, n	38	39		
MW (SD)	12,0 (23,52)	12,5 (23,35)		
Median	4,3	4,6		
Min; Max	1,1; 109,5	1,1; 109,5		
Monat 12, n	35	36		
MW (SD)	5,5 (7,45)	5,4 (7,37)		
Median	3,6	3,5		
Min; Max	1,0; 41,2	1,0; 41,2		
% Veränderung von Baseline ^c , n	35	36		
MW (SD)	-18,8 (47,03)	-20,8 (47,93)		
[95 %-KI]	[-35,0; -2,6]	[-37,1; -4,6]		
p-Wert ^b	0,024	0,013		

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet. Diese Imputationsmethode berücksichtigt nur Ergebnisse die mindestens 6 Monate (180 Tage) nach Baseline gemessen wurden.

FAS = Full Analysis Set; PL = partielle Lipodystrophie; N = Patienten in der Population; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; n = Patienten mit Ereignis/Messwert; MW = Mittelwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); Min = Minimum; Max = Maximum; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.2.1.1.2A.1 [53]

^b p-Wert mittels Zweistichproben-t-Test

^c Die dargestellte prozentuale Veränderung berechnet sich aus der Summe der prozentualen Veränderung jedes einzelnen Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten.

Der Ausschluss dieses Patienten aus der PL-Population führt zu keiner Veränderung der statistischen Signifikanz bei der Verbesserung des HbA1c. Die Veränderung des Triglyceridspiegels zeigt nach Ausschluss des Ausreißers in der PL-Gesamtpopulation sowie der reinen Frauenpopulation eine signifikante Verbesserung mit einem ähnlichem Ausmaß wie in der GL-Population (PL gesamt: -20,8 %; 95 %-KI [-37,1; -4,6]; p = 0,013; PL Frauen: -18.8 %; 95 %-KI [-35.0; -2.6]; p = 0.024).

Sensitivitätsanalyse

Der primäre Endpunkt der Studie NIH 991265/20010769 wurde mit Hilfe der Imputationsmethode WOCF ausgewertet, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" aus der Studie NIH 991265/20010769– weitere Untersuchungen

Studie		NI	H 991265/200107	69	
Analysierte Population: FAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 47)	GL gesamt (N = 62)	PL Frauen (N = 39)	PL gesamt ^a (N = 40)
Sensitivitätsanalys	e HbA1c (%)				
Baseline, n	15	47	62	39	40
MW (SD) Median Min; Max	8,1 (2,52) 8,4 4,5; 13,0	8,7 (2,27) 8,7 4,5; 13,7	8,6 (2,33) 8,7 4,5; 13,7	7,9 (2,19) 7,6 4,6; 13,3	7,9 (2,16) 7,7 4,6; 13,3
Monat 12, n	14	45	59	36	37
MW (SD) Median Min; Max	6,2 (1,41) 5,7 4,7; 9,0	6,5 (1,76) 6,1 4,4; 12,8	6,4 (1,68) 6,0 4,4; 12,8	7,5 (1,90) 7,0 4,8 (12,7)	7,5 (1,87) 7,1 4,8; 12,7
Tatsächliche Veränderung von Baseline, n	14	45	59	36	37
MW (SD) [95 %-KI] p-Wert ^b	-1,9 (2,34) [-3,2; -0,5] 0,011	-2,2 (2,10) [-2,9; -1,6] <0,001	-2,2 (2,15) [-2,7; -1,6] <0,001	-0,5 (1,28) [-1,0; -0,1] 0,020	-0,5 (1,26) [-1,0; -0,1] 0,015
Sensitivitätsanalys	e Triglyceride (m	mol/l)			
Baseline, n	15	46	61	39	40
MW (SD) Median Min; Max	4,8 (6,18) 2,5 1,1; 25,3	17,9 (28,70) 5,5 0,6; 143,3	14,7 (25,66) 4,6 0,6; 143,3	11,8 (23,25) 4,1 1,1; 109,5	12,2 (23,10) 4,3 1,1; 109,5
Monat 12, n	14	44	58	36	37
MW (SD) Median Min; Max	1,8 (0,95) 1,7 0,6; 3,5	5,3 (6,78) 2,8 0,7; 31,9	4,5 (6,10) 2,3 0,6; 31,9	6,4 (9,10) 3,7 1,0; 41,2	6,3 (9,00) 3,6 1,0; 41,2

Studie	NIH 991265/20010769							
Analysierte Population: FAS	GL Männer (N = 15)	Männer Frauen gesamt Frauen gesamt ^a						
% Veränderung von Baseline ^c , n	14	43	57	36	37			
MW (SD) [95 %-KI] p-Wert ^b	-29,8 (41,70) [-53,9; -5,7] 0,019	-32,9 (78,96) [-57,2; -8,6] 0,009	-32,1 (71,28) [-51,0; -13,2] 0,001	14,8 (203,15) [-54,0; 83,5] 0,665	11,9 (201,08) [-55,2; 78,9] 0,721			

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

Als Imputationsmethode wurde WOCF verwendet. Diese Imputationsmethode berücksichtigt nur Ergebnisse die mindestens 6 Monate (180 Tage) nach Baseline gemessen wurden.

 $FAS = Full \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten \ in \ der \ Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ HbA1c = glykosylierte \ hämoglobinspezifische \ A1c-Fraktion; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ MW = Mittelwert; \ SD = Standard \ Deviation \ (Standardabweichung); \ Min = Minimum; \ Max = Maximum; \ KI = Konfidenzintervall; \ WOCF = Worst \ Observation \ Carried \ Forward$

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.2.1.1.2E [53]

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt die Robustheit der Primäranalyse für die GL-Population. Für die PL-Population wird die Robustheit ebenfalls bestätigt. Allerdings beinhaltet die Sensitivitätsanalyse den Ausreißer, welcher vom Prüfarzt zwei Tage vor der Bewertung zu Monat 12 aufgrund von fehlender Compliance mit der Studienmedikation von der Studie ausgeschlossen wurde.

Ergebnisse der Studie FHA101

Tabelle 4-41: Ergebnisse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen

Studie		FHA101					
Analysierte Population: FAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 28)	PL gesamt ^a (N = 29)		
HbA1c (%)							
Baseline, n	1	8	9	28	29		
MW (SD) Median Min; Max	5,5 (k. A.) 5,5 5,5; 5,5	7,9 (1,94) 8,5 5,1; 10,2	7,7 (1,99) 8,4 5,1; 10,2	8,0 (1,79) 7,8 5,6; 12,8	8,1 (1,77) 7,9 5,6; 12,8		
Monat 12, n	1	4	5	25	26		
MW (SD) Median Min; Max	4,7 (k. A.) 4,7 4,7; 4,7	6,6 (2,04) 6,5 4,7; 8,9	6,2 (1,96) 5,1 4,7; 8,9	7,6 (1,45) 7,1 5,8; 11,0	7,8 (1,76) 7,1 5,8; 12,9		

^b p-Wert mittels Zweistichproben-t-Test

^c Die dargestellte prozentuale Veränderung berechnet sich aus der Summe der prozentualen Veränderung jedes einzelnen Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten.

Studie			FHA101		
Analysierte Population: FAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 28)	PL gesamt ^a (N = 29)
Tatsächliche Veränderung von Baseline, n	1	4	5	25	26
MW (SD) [95 %-KI] p-Wert ^b	-0,8 (k. A.) [k. A.; k. A.] k. A.	-1,3 (2,91) [-5,9; 3,4] 0,450	-1,2 (2,53) [-4,3; 2,0] 0,360	-0,5 (1,23) [-1,1; -0,0] 0,036	-0,4 (1,49) [-1,0; 0,2] 0,210
Triglyceride (mmol/	1)				
Baseline, n	1	7	8	28	29
MW (SD) Median Min; Max	4,0 (k. A.) 4,0 4,0; 4,0	22,2 (40,90) 2,7 1,5; 119,9	19,9 (40,90) 3,3 1,5; 119,9	8,7 (12,52) 3,2 0,7; 50,4	8,5 (12,37) 3,1 0,7; 50,4
Monat 12, n	1	5	6	25	26
MW (SD) Median Min; Max	0,8 (k. A.) 0,8 0,8; 0,8	9,0 (11,83) 3,8 2,6; 30,1	7,6 (11,10) 3,7 0,8; 30,1	6,4 (10,27) 3,2 0,7; 46,9	6,4 (10,06) 3,3 0,7; 46,9
% Veränderung von Baseline ^c , n	1	4	5	25	26
MW (SD) [95 %-KI] p-Wert ^b	-81,0 (k. A) [k. A; k. A] k. A.	-13,3 (83,42) [-146,1; 119,4] 0,770	-26,9 (78,32) [-124,1; 70,4] 0,486	-6,9 (49,81) [-27,5; 13,6] 0,492	8,7 (93,39) [-29,1; 46,4] 0,640

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet. Diese Imputationsmethode berücksichtigt nur Ergebnisse die mindestens 6 Monate (180 Tage) nach Baseline gemessen wurden.

 $FAS = Full\ Analysis\ Set;\ GL = generalisierte\ Lipodystrophie;\ N = Patienten\ in\ der\ Population;\ PL = partielle\ Lipodystrophie;\ HbA1c = glykosylierte\ hämoglobinspezifische\ A1c-Fraktion;\ n = Patienten\ mit\ Ereignis/Messwert;\ MW = Mittelwert;\ SD = Standard\ Deviation\ (Standardabweichung);\ k.\ A. = keine\ Angabe;\ Min = Minimum;\ Max = Maximum;\ KI = Konfidenzintervall;\ LOCF = Last\ Observation\ Carried\ Forward$

Quelle: CSR FHA101 14.2.1.1.2A [54]

Die Behandlung mit Metreleptin führt zu einer Verbesserung des HbA1c nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline für GL- und PL-Patienten des FAS der Studie FHA101. Bei GL-Patienten reduziert sich der Mittelwert des HbA1c von 7,7 % zu Baseline auf 6,2 % nach 12 Monaten. Dies entspricht einer tatsächlichen Veränderung von -1,2 % (95 %-KI [-4,3; 2,0]; p = 0,360). Die Verbesserung des HbA1c nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline zeigt sich sowohl für weibliche als auch für männliche GL-Patienten (GL Männer: -0,8 %; 95 %-KI [k. A.; k. A.]; p = k. A.; GL Frauen: -1,3 %; 95 %-KI [-5,9; 3,4]; p =0,450). Bei PL-Patienten reduziert sich der Mittelwert des HbA1c von 8,1 % zu Baseline auf 7,8 % nach 12 Monaten. Dieses entspricht einer tatsächlichen Veränderung von -0,4 % (95 %-KI [-1,0; 0,2]; p = 0,210). In der weiblichen PL-Population zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c um 0,5 % (95 %-KI [-1,1; -0,0]; p = 0,036).

^b p-Wert mittels Zweistichproben-t-Test

^c Die dargestellte prozentuale Veränderung berechnet sich aus der Summe der prozentualen Veränderung jedes einzelnen Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten.

Der Triglyceridspiegel zeigt sowohl bei GL- als auch bei PL-Patienten eine Veränderung von Baseline zu Monat 12. Bei den GL-Patienten reduziert sich der Triglyceridspiegel um 26,9 % (95 %-KI [-124,1; 70,4], p = 0,486). Die prozentuale Veränderung ist dabei bei dem einzigen männlichen Patienten in der GL-Population stärker ausgeprägt als bei den weiblichen GL-Patienten (GL Männer: -81,0 %; 95 %-KI [k. A; k. A], p = k. A.; GL Frauen: -13,3 %; 95 %-KI [-146,1; 119,4]; p = 0,770). In der PL-Population zeigt sich in der Gesamtpopulation eine Zunahme der Triglyceride von 8,7 %, allerdings ohne statistische Signifikanz (95 %-KI [-29,1; 46,4]; p = 0,640). Diese Zunahme zeigt sich allerdings nicht bei den weiblichen PL-Patienten. In dieser Gruppe zeigt sich wie in der GL-Population eine Abnahme des Triglyceridspiegels (PL Frauen: -6,9 %; 95 %-KI [-27,5; 13,6]; p = 0,492).

Sensitivitätsanalyse

Der primäre Endpunkt der Studie FHA101 wurde mit Hilfe der Imputationsmethode WOCF ausgewertet, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen

Studie			FHA101		
Analysierte Population: FAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 28)	PL gesamt ^a (N = 29)
Sensitivitätsanalyse	HbA1c (%)				
Baseline, n	1	8	9	28	29
MW (SD) Median Min; Max	5,5 (k. A.) 5,5 5,5; 5,5	7,9 (1,94) 8,5 5,1; 10,2	7,7 (1,99) 8,4 5,1; 10,2	8,0 (1,79) 7,8 5,6; 12,8	8,1 (1,77) 7,9 5,6; 12,8
Monat 12, n	1	4	5	25	26
MW (SD) Median Min; Max	4,7 (k. A.) 4,7 4,7; 4,7	6,6 (2,04) 6,5 4,7; 8,9	6,2 (1,96) 5,1 4,7; 8,9	7,6 (1,45) 7,1 5,8; 11,0	7,8 (1,76) 7,1 5,8; 12,9
Aktuelle Veränderung von Baseline, n	1	4	5	25	26
MW (SD) [95 %-KI] p-Wert ^b	-0,8 (k. A.) [k. A.; k. A.] k. A.	-1,3 (2,91) [-5,9; 3,4] 0,450	-1,2 (2,53) [-4,3; 2,0] 0,360	-0,5 (1,23) [-1,1; -0,0] 0,036	-0,4 (1,49) [-1,0; 0,2] 0,210
Sensitivitätsanalyse	Triglyceride (mn	nol/l)			
Baseline, n MW (SD) Median Min; Max	1 4,0 (k. A.) 4,0 4,0; 4,0	7 22,2 (43,63) 2,7 1,5; 119,9	8 19,9 (40,90) 3,3 1,5; 119,9	28 8,7 (12,52) 3,2 0,7; 50,4	29 8,5 (12,37) 3,1 0,7; 50,4
Monat 12, n MW (SD) Median Min; Max	1 0,8 (k. A.) 0,8 0,8; 0,8	5 9,0 (11,83) 3,8 2,6; 30,1	6 7,6 (11,10) 3,7 0,8; 30,1	25 6,4 (10,27) 3,2 0,7; 46,9	26 6,4 (10,06) 3,3 0,7; 46,9

Studie		FHA101							
Analysierte Population: FAS	GL Männer (N = 1)	Männer Frauen gesamt Frau							
% Veränderung von Baseline ^c , n	1	4	5	25	26				
MW (SD) [95 %-KI] p-Wert ^b	-81,0 (k. A.) [k. A.; k. A.] k. A.	-13,3 (83,42) [-146,1; 119,4] 0,770	-26,9 (78,32) [-124,1; 70,4] 0,486	-6,9 (49,81) [-27,5; 13,6] 0,492	8,7 (93,39) [-29,1; 46,4] 0,640				

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

Als Imputationsmethode wurde WOCF verwendet. Diese Imputationsmethode berücksichtigt nur Ergebnisse die mindestens 6 Monate (180 Tage) nach Baseline gemessen wurden.

FAS = Full Analysis Set; GL = generalisierte Lipodystrophie; N = Patienten in der Population; PL = partielle Lipodystrophie; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; n = Patienten mit Ereignis/Messwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); k. A. = keine Angabe; Min = Minimum; Max = Maximum; KI = Konfidenzintervall; WOCF = Worst Observation Carried Forward

Quelle: CSR FHA101 Tabelle 14.2.1.1.2E [54]

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt die Robustheit der Primäranalyse für die GL- und die PL-Population.

^b p-Wert mittels Zweistichproben-t-Test

^c Die dargestellte prozentuale Veränderung berechnet sich aus der Summe der prozentualen Veränderung jedes einzelnen Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten.

4.3.2.3.3.3 Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12- weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von "Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
NIH 991265	Der Blutzuckerspiegel (nüchtern) wurde aus Blutproben der Patienten zu definierten Zeitpunkten bestimmt. Der erste Messzeitpunkt (Baseline) fand bis zu 7 Tage vor Beginn der Metreleptin-Behandlung statt. Die erste Metreleptin-Behandlung wurde an Tag 7 durchgeführt. Die weiteren Studienbesuche wurden in den Monaten 1, 2, 4, 6, 8 und 12 durchgeführt. Ab Monat 8 der Behandlung wurden die Patienten in Studie NIH 20010769 aufgenommen, wenn die Metreleptin-Behandlung fortgeführt werden sollte.
NIH 20010769	Der Blutzuckerspiegel (nüchtern) wurde aus Blutproben der Patienten zu definierten Zeitpunkten bestimmt. Der erste Messzeitpunkt (Baseline) fand bis zu 7 Tage vor Beginn der Metreleptin-Behandlung statt. Die erste Metreleptin-Behandlung wurde an Tag 7 durchgeführt. Die weiteren Studienbesuche wurden in den Monaten 3, 6 und 12 sowie danach alle 6 Monate durchgeführt
FHA101	Der Blutzuckerspiegel (nüchtern) wurde an Tag 1 sowie zu Monat 3, 6, 9, 12 und alle 6 Monate bei Fortsetzung der Behandlung, vorzeitiger Beendigung der Studie oder während der Nachbeobachtung aus Blutproben der Patienten bestimmt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12" in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
NIH 991265	nein	ja	ja	nein
NIH 20010769	nein	ja	ja	nein
FHA101	nein	ja	ja	nein

Obwohl es sich um potenziell hoch verzerrte Studien handelt, sind die Ergebnisse der Messungen für Verzerrung nicht anfällig, da die Werte nicht durch ein offenes Design und fehlende Randomisierung beeinflusst werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Studie NIH 991265/20010769

Tabelle 4-45: Ergebnisse für "Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12" aus der Studie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen

Studie		NI	H 991265/200107	69	
Analysierte Population: FAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 47)	GL gesamt (N = 62)	PL Frauen (N = 39)	PL gesamt ^a (N = 40)
Blutzuckerspiegel (Glucose in mmol/l				
Baseline, n	15	47	62	39	40
MW (SD)	9,0 (4,46)	10,5 (5,22)	10,2 (5,05)	8,9 (4,41)	8,8 (4,39)
Median	7,0	8,8	8,5	7,1	7,1
Min; Max	3,9; 18,4	3,6; 26,5	3,6; 26,5	2,7; 20,4	2,7; 20,4
Monat 12, n	14	45	59	36	37
MW (SD)	7,1 (3,20)	7,0 (3,50)	7,0 (3,40)	7,6 (3,31)	7,5 (3,28)
Median	5,2	5,8	5,6	6,7	6,7
Min; Max	4,3; 13,4	3,3; 17,7	3,3; 17,7	3,2; 17,0	3,2; 17,0
Tatsächliche Veränderung von Baseline, n	14	45	59	36	37
MW (SD)	-1,6 (4,26)	-3,4 (4,82)	-3,0 (4,72)	-1,2 (2,72)	-1,2 (2,69)
[95 %-KI]	[-4,0; 0,9]	[-4,8; -1,9]	[-4,2; -1,7]	[-2,1;-0,3]	[-2,1;-0,3]
p-Wert ^b	0,191	< 0,001	< 0,001	0,012	0,012
% Veränderung von Baseline ^c , n	14	45	59	36	37
MW (SD)	-8,7 (36,93)	-23,1 (37,03)	-19,7 (37,21)	-6,3 (29,99)	-6,1 (29,59)
[95 %-KI]	[-30,0; 12,6]	[-34,2; -12,0]	[-29,4; -10,0]	[-16,4; 3,9]	[-16,0; 3,8]
p-Wert ^b	0,394	< 0,001	< 0,001	0,217	0,219

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

Als Imputationsmethode wurde WOCF verwendet. Diese Imputationsmethode berücksichtigt nur Ergebnisse die mindestens 6 Monate (180 Tage) nach Baseline gemessen wurden.

FAS = Full Analysis Set; GL = generalisierte Lipodystrophie; N = Patienten in der Population; PL = partielle Lipodystrophie; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; n = Patienten mit Ereignis/Messwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); k. A. = keine Angabe; Min = Minimum; Max = Maximum; KI = Konfidenzintervall; WOCF = Worst Observation Carried Forward

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.2.1.1.2E [54]

^b p-Wert mittels Zweistichproben-t-Test

^c Die dargestellte prozentuale Veränderung berechnet sich aus der Summe der prozentualen Veränderung jedes einzelnen Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten.

Die Veränderung des Blutzuckerspiegels von Baseline bis Monat 12 in der Studie NIH 991265/20010769 des FAS zeigt, dass sowohl in der GL- als auch in der PL-Population eine Reduktion des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. In der GL-Gesamtpopulation konnte der Blutzuckerspiegel um 3,0 mmol/l (19,7 %) reduziert werden (tatsächliche Änderung von Baseline: -3,0 mmol/l; 95 %-KI [-4,2; -1,7]; p < 0,001; prozentuale Veränderung: 19,7 %; 95 -KI [-29,4; -10,0]; p < 0,001). Bei weiblichen GL-Patienten war das Ausmaß der prozentualen Verbesserung des Blutzuckerspiegels größer als bei männlichen GL-Patienten (GL Frauen: -23,1 %; 95 %-KI [-34,2; -12,0]; p < 0,001; GL Männer: -8,7 %; 95 %-KI [-30,0; 12,6]; p = 0,394).

Die Ergebnisse der PL-Gesamtpopulation zeigen ebenfalls eine Reduktion des Blutzuckerspiegels. In der PL-Gesamtpopulation tritt eine statistisch signifikante tatsächliche Veränderung des Blutzuckerspiegels von Baseline zu Monat 12 von -1,2 mmol/l (95 %-KI [-2,1; -0,3]; p = 0,012) auf; dies entspricht einer prozentualen Veränderung von -6,1 % (95 %-KI [-16,0; 3,8]; p = 0,219). In der Einzelauswertung der Frauen (tatsächliche Veränderung: -1,2 mmol/l; (95 %-KI [-2,1; -0,3]; p = 0,012; prozentuale Veränderung: -6,3 %; 95 %-KI [-16,4; 3,9]; p = 0,217) wird die Verbesserung bestätigt.

Ergebnisse der Studie FHA101

Tabelle 4-46: Ergebnisse für "Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen

Studie			FHA101					
Analysierte Population: FAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 28)	PL gesamt ^a (N = 29)			
Blutzuckerspiegel (Blutzuckerspiegel (Glucose in mmol/l)							
Baseline, n	1	8	9	28	29			
MW (SD)	6,1 (k. A.)	12,0 (6,03)	11,4 (6,03)	8,6 (3,44)	8,5 (3,45)			
Median	6,1	12,2	10,4	7,8	7,7			
Min; Max	6,1; 6,1	4,2; 23,3	4,2; 23,3	3,4; 15,0	3,4; 15,0			
Monat 12, n	1	5	6	26	27			
MW (SD)	4,6 (k. A.)	11,4 (7,89)	10,2 (7,58)	8,0 (2,35)	8,3 (2,99)			
Median	4,6	11,7	8,2	8,2	8,2			
Min; Max	4,6; 4,6	4,2; 23,4	4,2; 23,4	4,7; 12,7	4,7; 17,9			
Tatsächliche Veränderung von Baseline, n	1	5	6	26	27			
MW (SD)	-1,5 (k. A.)	-1,5 (11,07)	-1,5 (9,90)	-0,7 (3,23)	-0,2 (4,14)			
[95 %-KI]	[k. A; k. A]	[-15,3; 12,2]	[-11,9; 8,8]	[-2,0; 0,6]	[-1,8; 1,5]			
p-Wert ^b	k. A	0,771	0,719	0,296	0,838			
% Veränderung von Baseline ^c , n	1	5	6	26	27			
MW (SD)	-24,8 (k. A.)	-3,8 (59,27)	-7,3 (53,71)	3,7 (45,35)	13,9 (69,14)			
[95 %-KI]	[k. A; k. A]	[-77,4; 69,8]	[-63,6; 49,1]	[-14,6; 22,1]	[-13,4; 41,3]			
p-Wert ^b	k. A.	0,894	0,754	0,677	0,304			

Studie	FHA101						
Analysierte Population: FAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 28)	PL gesamt ^a (N = 29)		

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet. Diese Imputationsmethode berücksichtigt nur Ergebnisse die mindestens 6 Monate (180 Tage) nach Baseline gemessen wurden.

 $FAS = Full \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten \ in \ der \ Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ MW = Mittelwert; \ SD = Standard \ Deviation \ (Standardabweichung); \ k. \ A. = keine \ Angabe; \ Min = Minimum; \ Max = Maximum; \ KI = Konfidenzintervall; \ HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; LOCF = Last Observation Carried Forward$

Quelle: CSR FHA101 14.2.3.1.2A [54]

Die Veränderung des Blutzuckerspiegels in der Studie FHA101 von Baseline bis Monat 12 des FAS zeigt, dass sowohl in der GL- als auch in der PL-Population eine tatsächliche Reduktion des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. In der GL-Gesamtpopulation konnte der Blutzuckerspiegel um 1,5 mmol/l reduziert werden (95 %-KI [-11,9; 8,8]; p = 0,719); dies zeigt sich auch in der Aufteilung nach Geschlechtern (GL Frauen: -1,5 mmol/l; 95 %-KI [-15,3; 12,2]; p = 0,771; GL Männer: -1,5 mmol/l; 95 %-KI [k. A.; k. A.]; p = k. A.). Die prozentuale Veränderung des Blutzuckerspiegels bestätigt dies für die GL-Population (GL gesamt: -7,3 %; 95 %-KI [-63,6; 49,1]; p = 0,754; GL Frauen: -3,8 %; 95 %-KI [-77,4; 69,8]; p = 0,894; GL Männer: -24,8; 95 %-KI [k. A.; k. A.]; p = k. A.).

Die Ergebnisse der PL-Gesamtpopulation zeigen ebenfalls eine Reduktion des Blutzuckerspiegels. In der PL-Gesamtpopulation tritt eine tatsächliche Veränderung des Blutzuckerspiegels von Baseline zu Monat 12 von -0,2 mmol/l (95 %-KI [-1,8; 1,5]; p=0,838) auf. In der Einzelauswertung der Frauen (tatsächliche Veränderung: -0,7 mmol/l; 95 %-KI [-2,0; 0,6]; p=0,296) wird die Verbesserung bestätigt. In der prozentualen Veränderung des Blutzuckerspiegels zeigt sich keine Reduktion in der PL-Gesamtpopulation und der weiblichen PL-Patientinnen (PL Frauen: 3,7 %; 95 %-KI [-14,6; 22,1]; p=0,677; PL gesamt: 13,9 %; 95 %-KI [-13,4; 41,3]; p=0,304).

^b p-Wert mittels Zweistichproben-t-Test

^c Die dargestellte prozentuale Veränderung berechnet sich aus der Summe der prozentualen Veränderung jedes einzelnen Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten.

4.3.2.3.3.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von "Unerwünschte Ereignisse" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Gilt für alle Studien	Als unerwünschtes Ereignis (UE) gilt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis welches bei einem Studienteilnehmer auftritt. Es muss nicht zwingend ein kausale Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE kann demzufolge jegliche nachteilige und ungewollte Symptom, eine Erkrankung oder auch ein Laborparameter seir welches oder welcher während der Studie auftritt oder sich verschlechtert, unabhängi davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden kann. UEs wurde ab der ersten Metreleptin-Gabe bis 30 Tage nach der letzten Dosis erfasst.
	Es werden im Folgenden die UEs nach Systemorganklasse (kodiert nach MedDRA Versio 19.0) sowie UEs, die als schwer hinsichtlich ihrer Intensität eingestuft wurden, tabellarisch mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt. Als schwere UEs wurde diejenigen Ereignisse gewertet, die nach den Kriterien der CTCAE (Common Terminolog Criteria for Adverse Events) als Grad 3 oder höher eingestuft wurden. Patienten mit mehrfachem Auftreten desselben UEs werden nur einmal in der jeweilige Systemorganklasse bzw. für den jeweiligen Preferred Term gezählt.
NIH 991265 NIH 20010769	Die UEs wurden spontan durch den Patienten berichtet oder vom Prüfarzt sowie der Studienpersonal erfasst. UEs wurden in Anlehnung an die MedDRA Terminologi festgehalten, um unklare, mehrdeutige oder umgangssprachliche Formulierungen z vermeiden. War sich der Prüfarzt bei einer Diagnose sicher, so wurden alle Anzeicher Symptome und abnormale Testresultate gruppiert und als ein UE erfasst, falls zutreffend Alle Patienten, die ein UE berichteten, wurden – unabhängig davon, ob dieses mit de Studienmedikation in Zusammenhang gebracht werden konnte – beobachtet und de Ausgang des UEs erfasst. Für alle UEs wurde der Kausalzusammenhang mit de Studienmedikation und die Schwere des Ereignisses bewertet sowie die Einteilung is erwartete oder unerwartete Ereignisse vorgenommen.
FHA101	Bei jeder Visite wurden alle UEs eines Patienten, die durch den Prüfarzt als klinisch relevan und/oder in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden in da Berichtsformular für UEs eingetragen und hinsichtlich der folgenden Kriterien bewertet: - Art des UEs - Dauer des Ereignisses - Intensität - Erfüllung der Kriterien für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) - Kausalzusammenhang zur Studienmedikation - Therapie des UEs - Ausgang des UEs

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Unerwünschte Ereignisse" in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
NIH 991265	nein	ja	ja	nein
NIH 20010769	nein	ja	ja	nein
FHA101	nein	ja	ja	nein

Da es sich bei den vorliegenden Studien NIH 991265/20010769 und FHA101 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" als möglicherweise hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Studie NIH 991265/20010769

Tabelle 4-49: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse aus der Studie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen

Studie	NIH 991265/20010769						
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 15)	länner Frauen gesamt		PL Frauen (N = 40)	PL gesamt ^a (N = 41)		
Patienten mit minde	estens einem UE,	n (%)					
UEs	13 (86,7)	46 (90,2)	59 (89,4)	34 (85,0)	35 (85,4)		
UEs im Zusammenhang mit Metreleptin	4 (26,7)	28 (54,9)	32 (48,5)	8 (20,0)	8 (19,5)		
$UEs \geq Grad \ 3$	6 (40,0)	23 (45,1)	29 (43,9)	16 (40,0)	16 (39,0)		
UEs ≥ Grad 3 im Zusammenhang mit Metreleptin	0	7 (13,7)	7 (10,6)	0	0		
SUEs	4 (26,7)	19 (37,3)	23 (34,8)	10 (25,0)	10 (24,4)		

Studie	NIH 991265/20010769						
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 15)	PL Frauen (N = 40)	PL gesamt ^a (N = 41)				
SUEs im Zusammenhang mit Metreleptin	0	3 (5,9)	3 (4,5)	0	0		
Therapieabbruch aufgrund von UEs	0	5 (9,8)	5 (7,6)	1 (2,5)	1 (2,4)		
Todesfälle	0	3 (5,9)	3 (4,5)	1 (2,5)	1 (2,4)		

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten in der Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ (S)UE = (schwerwiegendes) \ unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR NIH 14.3.1.1A [53]

In der Studie NIH 991265/20010769 trat bei 59 GL-Patienten (89,4 %) und bei 35 PL-Patienten (85,4 %) mindestens ein UE auf. Bei weiblichen GL-Patienten zeigt sich eine höhere Häufigkeit bezüglich des Auftretens von UEs als bei männlichen GL-Patienten (90,2 % vs. 86,7 %). Ein Zusammenhang der UEs mit Metreleptin besteht bei 32 GL-Patienten (48,5 %), und tritt häufiger bei Frauen (54,9 %) auf als bei Männern (26,7 %). UEs vom Grad 3 oder höher traten bei 43,9 % der GL-Patienten auf (GL Männer: 40,0 %; GL Frauen: 45,1 %). Bei 7 (13,7 %) weiblichen Patienten bestand dabei ein Zusammenhang mit Metreleptin. Die Häufigkeit von SUEs bei GL-Patienten lag bei 34,8 % und war bei Frauen ebenfalls erhöht (GL Männer: 26,7 %; GL Frauen: 37,3 %). Ein Zusammenhang der SUEs mit Metreleptin konnte ebenfalls nur für weibliche GL-Patienten (5,9 %) gezeigt werden. Therapieabbrüche aufgrund von UEs traten bei 7,6 % der GL-Patienten auf, allerdings nur bei weiblichen. In der GL-Population starben 3 weibliche Patienten während der Studie.

Mindestens ein UE trat bei 35 PL-Patienten (85,4 %) auf. Ein Zusammenhang mit Metreleptin war nur bei 8 Patienten (19,5 %) feststellbar und somit sehr viel geringer als in der GL-Population. Die Häufigkeit von UEs vom Grad 3 oder höher in der PL-Population (PL gesamt: 16 (39,0 %)) war vergleichbar mit der GL-Population. Allerdings stand kein UE vom Grad 3 oder höher im Zusammenhang mit Metreleptin. Die Häufigkeit der SUEs (PL gesamt: 10 (24,4 %) war bei PL-Patienten im Vergleich zu GL-Patienten ebenfalls reduziert. SUEs bei PL-Patienten standen ebenfalls in keinem Zusammenhang mit Metreleptin. Nur bei einem Patienten der PL-Population führte ein UE zum Therapiebruch. Bei einem PL-Patienten trat ein tödliches UE auf.

Die Todesfälle in der GL- und PL-Population stehen nicht im Zusammenhang mit Metreleptin.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" aus der Studie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen

Studie		NIE	I 991265/20010)769	
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL Frauen (N = 40)	PL gesamt ^a (N = 41)
UE nach Systemorganklasse, n (%)					
Patienten mit mindestens einem UE	13 (86,7)	46 (90,2)	59 (89,4)	34 (85,0)	35 (85,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (26,7)	21 (41,2)	25 (37,9)	17 (42,5)	17 (41,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (26,7)	20 (39,2)	24 (36,4)	13 (32,5)	13 (31,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (26,7)	21 (41,2)	25 (37,9)	12 (30,0)	12 (29,3)
Untersuchungen	3 (20,0)	22 (43,1)	25 (37,9)	6 (15,0)	6 (14,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (13,3)	16 (31,4)	18 (27,3)	9 (22,5)	9 (22,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (26,7)	11 (21,6)	15 (22,7)	12 (30,0)	12 (29,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (13,3)	16 (31,4)	18 (27,3)	7 (17,5)	7 (17,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (20,0)	13 (25,5)	16 (24,2)	7 (17,5)	7 (17,1)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (20,0)	10 (19,6)	13 (19,7)	5 (12,5)	5 (12,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (20,0)	7 (13,7)	10 (15,2)	6 (15,0)	6 (14,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (6,7)	9 (17,6)	10 (15,2)	5 (12,5)	5 (12,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	11 (21,6)	11 (16,7)	4 (10,0)	4 (9,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (26,7)	7 (13,7)	11 (16,7)	2 (5,0)	2 (4,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	8 (15,7)	8 (12,1)	3 (7,5)	4 (9,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (13,3)	2 (3,9)	4 (6,1)	6 (15,0)	7 (17,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	8 (15,7)	8 (12,1)	1 (2,5)	2 (4,9)
Gefäßerkrankungen	1 (6,7)	8 (15,7)	9 (13,6)	1 (2,5)	1 (2,4)
Herzerkrankungen	0	5 (9,8)	5 (7,6)	2 (5,0)	2 (4,9)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	2 (3,9)	2 (3,0)	5 (12,5)	5 (12,2)
Endokrine Erkrankungen	0	4 (7,8)	4 (6,1)	1 (2,5)	2 (4,9)

Studie	NIH 991265/20010769				
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL Frauen (N = 40)	PL gesamt ^a (N = 41)
Augenerkrankungen	0	2 (3,9)	2 (3,0)	4 (10,0)	4 (9,8)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0	3 (5,9)	3 (4,5)	0	0
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0
Erkrankungen des Immunsystems	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten \ in \ der \ Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ UE = unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte \ hämoglobinspezifische \ A1c-Fraktion$

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.3.1.2A [53]

Bei 59 Patienten (89,4 %) der GL-Population und bei 35 Patienten (85,4 %) der PL-Population trat mindestens ein UE auf. Basierend auf der Systemorganklasse traten UEs aus folgenden SOCs bei ≥ 10 % der Patienten in der GL- und/oder der PL-Population auf:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- Untersuchungen
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
- Erkrankungen des Nervensystems
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
- Psychiatrische Erkrankungen
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
- Leber- und Gallenerkrankungen
- Gefäßerkrankungen
- Chirurgische und medizinische Eingriffe

Tabelle 4-51: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse", die in der Studien NIH 991265/20010769 bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind – weitere Untersuchungen

Studie	NIH 991265/NIH 20010769								
Analysierte Population: SAS MedDRA Preferred Term	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL Frauen (N = 40)	PL gesamt ^a (N = 41)				
UEs, die bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind, n (%)									
Gewichtsabnahme	3 (20,0)	14 (27,5)	17 (25,8)	2 (5,0)	2 (4,9)				
Abdominale Schmerzen	1 (6,7)	10 (19,6)	11 (16,7)	6 (15,0)	6 (14,6)				
Hypoglykämie	1 (6,7)	9 (17,6)	10 (15,2)	7 (17,5)	7 (17,1)				
Übelkeit	0	6 (11,8)	6 (9,1)	6 (15,0)	6 (14,6)				
Arthralgie	2 (13,3)	4 (7,8)	6 (9,1)	3 (7,5)	3 (7,3)				
Verminderter Appetit	1 (6,7)	7 (13,7)	8 (12,1)	1 (2,5)	1 (2,4)				
Fatigue	1 (6,7)	5 (9,8)	6 (9,1)	3 (7,5)	3 (7,3)				
Kopfschmerzen	2 (13,3)	6 (11,8)	8 (12,1)	0	0				
Rückenschmerzen	2 (13,3)	3 (5,9)	5 (7,6)	2 (5,0)	2 (4,9)				
Depression	1 (6,7)	3 (5,9)	4 (6,1)	3 (7,5)	3 (7,3)				
Infektion der oberen Atemwege	1 (6,7)	4 (7,8)	5 (7,6)	2 (5,0)	2 (4,9)				
Alopezie	0	3 (5,9)	3 (4,5)	3 (7,5)	3 (7,3)				
Angst	1 (6,7)	4 (7,8)	5 (7,6)	1 (2,5)	1 (2,4)				
Obstipation	0	3 (5,9)	3 (4,5)	3 (7,5)	3 (7,3)				
Ohrinfektion	1 (6,7)	5 (9,8)	6 (9,1)	0	0				
Ovarialzyste	0	5 (9,8)	5 (7,6)	1 (2,5)	1 (2,4)				
Schmerzen in den Extremitäten	1 (6,7)	2 (3,9)	3 (4,5)	3 (7,5)	3 (7,3)				

Studie	NIH 991265/NIH 20010769						
Analysierte Population: SAS MedDRA Preferred Term	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL Frauen (N = 40)	PL gesamt ^a (N = 41)		
Proteinurie	2 (13,3)	3 (5,9)	5 (7,6)	1 (2,5)	1 (2,4)		

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ MedDRA = Medical \ Dictionary \ for \ Regulatory \ Activities; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten \ in \ der \ Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ UE = unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte \ hämoglobinspezifische \ A1c-Fraktion$

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.3.1.27A [53]

Ein Großteil der am häufigsten berichteten UEs, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in der Studie NIH 991265/20010769 aufgetreten sind, sind auf die pharmakologische Wirkung von Metreleptin zurückzuführen. Folgende UEs wurden besonders häufig, d. h. bei $\geq 10\%$ der GL-und/oder der PL-Patienten, beobachtet:

- Gewichtsabnahme
- Abdominale Schmerzen
- Hypoglykämie
- Übelkeit
- Verminderter Appetit
- Kopfschmerzen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3" aus der Studie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen

Studie	NIH 991265/20010769							
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL Frauen (N = 40)	PL $gesamt^a$ $(N = 41)$			
Schwere UEs nach Systemorganklas	Schwere UEs nach Systemorganklasse, n (%)							
Patienten mit mindestens einem schweren UE	6 (40,0)	23 (45,1)	29 (43,9)	16 (40,0)	16 (39,0)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (6,7)	5 (9,8)	6 (9,1)	5 (12,5)	5 (12,2)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (6,7)	7 (13,7)	8 (12,1)	4 (10,0)	4 (9,8)			

Studie	NIH 991265/20010769						
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL Frauen (N = 40)	PL gesamt ^a (N = 41)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (6,7)	1 (2,0)	2 (3,0)	0	0		
Untersuchungen	0	6 (11,8)	6 (9,1)	0	0		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	5 (9,8)	5 (7,6)	0	0		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	3 (5,9)	3 (4,5)	3 (7,5)	3 (7,3)		
Erkrankungen des Nervensystems	0	5 (9,8)	5 (7,6)	3 (7,5)	3 (7,3)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)		
Psychiatrische Erkrankungen	1 (6,7)	3 (5,9)	4 (6,1)	1 (2,5)	1 (2,4)		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (6,7)	2 (3,9)	3 (4,5)	1 (2,5)	1 (2,4)		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (6,7)	3 (5,9)	4 (6,1)	5 (5,0)	2 (4,9)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	3 (5,9)	3 (4,5)	0	0		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (2,0)	1 (1,5)	3 (7,5)	3 (7,3)		
Leber- und Gallenerkrankungen	0	5 (9,8)	5 (7,6)	0	0		
Gefäßerkrankungen	1 (6,7)	4 (7,8)	5 (7,6)	0	0		
Herzerkrankungen	0	3 (5,9)	3 (4,5)	0	0		
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	2 (3,9)	2 (3,0)	3 (7,5)	3 (7,3)		
Endokrine Erkrankungen	0	2 (3,9)	2 (3,0)	0	0		
Augenerkrankungen	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0	2 (3,9)	2 (3,0)	0	0		

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.3.1.17A [53]

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten in der Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ UE = unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Bei 29 Patienten (43,9 %) der GL-Population und bei 16 Patienten (39,0 %) der PL-Population trat mindestens ein schweres UE auf. Schwere UEs aus folgenden SOCs traten bei mehr als 10 % der Patienten in der GL- oder der PL-Population auf:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Ergebnisse der Studie FHA101

Tabelle 4-53: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen

Studie			FHA101		
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 31)	PL gesamt ^a (N = 32)
Patienten mit minde	stens einem UE,	n (%)			
UEs	1 (100,0)	6 (75)	7 (77,8)	26 (83,9)	27 (84,4)
UEs im Zusammenhang mit Metreleptin	1 (100,0)	5 (62,5)	6 (66,7)	22 (71,0)	22 (68,8)
UEs ≥ Grad 3	1 (100,0)	5 (62,5)	6 (66,7)	9 (29,0)	9 (28,1)
UEs ≥ Grad 3 im Zusammenhang mit Metreleptin	0	0	0	2 (6,5)	2 (6,3)
SUEs	1 (100,0)	5 (62,5)	6 (66,7)	10 (32,3)	10 (31,3)
SUEs im Zusammenhang mit Metreleptin	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Therapieabbruch aufgrund von UEs	0	1 (12,5)	1 (11,1)	3 (9,7)	3 (9,4)
Todesfälle	0	1 (12,5)	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten in der Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ (S)UE = (schwerwiegendes) \ unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR FHA Tabelle 14.3.1.1A [54]

In der Studie FHA101 trat bei 7 (77,8 %) der GL-Patienten mindestens ein UE auf. Bei 6 Patienten (66,7 %) der GL-Patienten wurde ein Zusammenhang der UEs mit Metreleptin durch den Prüfarzt vermerkt. Ein UE vom Grad 3 oder höher trat bei 6 (66,7 %) der GL-Patienten auf, allerdings stand kein UE \geq Grad 3 im Zusammenhang mit Metreleptin. Die Häufigkeit von SUEs bei GL-Patienten lag bei 66,7 % (6 Patienten); diese standen nicht im

Zusammenhang mit Metreleptin. Ein Therapieabbruch aufgrund eines UEs erfolgte bei einem GL-Patienten. In der GL-Population verstarb eine weibliche Patientin während der Studie.

Bei 27 Patienten (84,4 %) der PL-Gesamtpopulation trat mindestens ein UE auf. Ein Zusammenhang mit Metreleptin bestand bei 68,8 % (22 Patienten) der PL-Gesamtpopulation. Die Häufigkeit von UEs vom Grad 3 oder höher war in der PL-Population geringer (PL gesamt: 9 Patienten (28,1 %) als in der GL-Population. Bei 2 Patienten (6,3 %) bestand ein Zusammenhang mit Metreleptin. Die Häufigkeit der SUEs bei PL-Patienten (PL gesamt: 10 Patienten (31,3 %) war im Vergleich zu GL-Patienten ebenfalls reduziert. Bei einem PL-Patienten wurde ein Zusammenhang mit Metreleptin festgestellt. Bei 3 Patienten (9,4 %) der PL-Population führte ein UE zum Therapieabbruch. Bei einem PL-Patienten trat ein tödliches UE auf.

Die Todesfälle in der GL- und PL-Population stehen nicht im Zusammenhang mit Metreleptin.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen

Studie	FHA101					
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 31)	PL gesamt ^a (N = 32)	
UEs nach Systemorganklasse, n (%)						
Patienten mit mindestens einem UE	1 (100,0)	6 (75,0)	7 (77,8)	26 (83,9)	27 (84,4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (100,0)	3 (37,5)	4 (44,4)	16 (51,6)	17 (53,1)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (100,0)	3 (37,5)	4 (44,4)	13 (41,9)	14 (43,8)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	2 (25,0)	2 (22,2)	12 (38,7)	12 (37,5)	
Untersuchungen	1 (100,0)	2 (25,0)	3 (33,3)	7 (22,6)	7 (21,9)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (100,0)	4 (50,0)	5 (55,6)	13 (41,9)	13 (40,6)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (100,0)	2 (25,0)	3 (33,3)	12 (38,7)	12 (37,5)	
Erkrankungen des Nervensystems	0	2 (25,0)	2 (22,2)	12 (38,7)	12 (37,5)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (100,0)	1 (12,5)	2 (22,2)	4 (12,9)	4 (12,5)	
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	2 (6,5)	2 (6,3)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (100,0)	0	1 (11,1)	2 (6,5)	2 (6,3)	

Studie			FHA101		
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 31)	PL gesamt ^a (N = 32)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	1 (12,5)	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	1 (12,5)	1 (11,1)	3 (9,7)	3 (9,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (12,5)	1 (11,1)	5 (16,1)	5 (15,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (12,5)	1 (11,1)	4 (12,9)	4 (12,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	0	5 (16,1)	5 (15,6)
Gefäßerkrankungen	0	0	0	4 (12,9)	4 (12,5)
Herzerkrankungen	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Augenerkrankungen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	4 (12,9)	4 (12,5)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	1 (12,5)	1 (11,1)	4 (12,9)	5 (15,6)

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten in der Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ UE = unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR FHA101 Tabelle 14.3.1.2A [54]

Bei 7 Patienten (77,8 %) der GL-Population und bei 27 Patienten (84,4 %) der PL-Population trat mindestens ein UE auf. Basierend auf der Systemorganklasse traten UEs aus folgenden SOCs bei mehr als 10 % der Patienten in der GL- und/oder der PL-Population auf:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- Untersuchungen
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
- Erkrankungen des Nervensystems

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
- Psychiatrische Erkrankungen
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
- Gefäßerkrankungen
- Augenerkrankungen
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Tabelle 4-55: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse", die in der Studie FHA101bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind – weitere Untersuchungen

Studie			FHA101		
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 31)	PL gesamt ^a (N = 32)
UEs, die bei ≥ 5 % der	Patienten aufget	reten sind, n (%)			
Patienten mit mindestens 1 UE	1 (100,0)	4 (50,0)	5 (55,6)	22 (71,0)	23 (71,9)
Hypoglykämie	0	2 (25,0)	2 (22,2)	11 (35,5)	11 (34,4)
Übelkeit	0	1 (12,5)	1 (11,1)	11 (35,5)	12 (37,5)
Infektion der oberen Atemwege	1 (100,0)	1 (12,5)	2 (22,2)	5 (16,1)	6 (18,8)
Abdominale Schmerzen	0	1 (12,5)	2 (22,2)	4 (12,9)	5 (15,6)
Harnwegsinfektion	0	1 (12,5)	1 (11,1)	6 (19,4)	6 (18,8)
Muskelkrämpfe	0	0	0	6 (19,4)	6 (18,8)
Kopfschmerzen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	4 (12,9)	4 (12,5)
Reaktion an der Einstichstelle	0	1 (12,5)	1 (11,1)	4 (12,9)	4 (12,5)
Sinusitis	0	0	0	5 (16,1)	5 (15,6)
Erbrechen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	4 (12,9)	4 (12,5)
Lymphadenopathie	0	1 (12,5)	1 (11,1)	3 (9,7)	3 (9,4)

Studie	FHA101					
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 31)	PL gesamt ^a (N = 32)	
Schwindel	0	0	0	3 (9,7)	4 (12,5)	
Angst	0	1 (12,5)	1 (11,1)	2 (6,5)	2 (6,3)	
Benommenheitsgefühl	0	0	0	3 (9,7)	3 (9,4)	
Dyspnoe	0	1 (12,5)	1 (11,1)	2 (6,5)	2 (6,3)	
Ohrinfektion	0	2 (25,0)	2 (22,0)	1 (3,2)	1 (3,1)	
Juckreiz an der Einstichstelle	0	0	0	3 (9,7)	3 (9,4)	
Erhöhte Leberwerte	1 (100,0)	1 (12,5)	2 (22,0)	1 (3,2)	1 (3,1)	
Myalgie	0	0	0	3 (9,7)	3 (9,4)	
Virale Infektion	0	0	0	3 (9,7)	3 (9,4)	

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten in der Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ UE = unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR FHA101 Tabelle 14.3.1.2A [54]

Folgende UEs, aufgeführt nach Preferred Term, traten besonders häufig, d. h. bei ≥ 10 % der GL- und/oder der PL-Patienten auf:

- Hypoglykämie
- Übelkeit
- Infektion der oberen Atemwege
- Abdominale Schmerzen
- Harnwegsinfektion
- Muskelkrämpfe
- Kopfschmerzen
- Reaktion an der Einstichstelle
- Sinusitis
- Erbrechen
- Lymphadenopathie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Schwindel
- Angst
- Dyspnoe
- Ohrinfektion
- Erhöhte Leberwerte

Tabelle 4-56: Ergebnisse für "Unerwünschte Ereignisse \geq Grad 3" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen

Studie	FHA101					
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 31)	PL gesamt ^a (N = 32)	
Schwere UEs nach Systemorganklass	se, n (%)					
Patienten mit mindestens einem schweren UE	1 (100,0)	5 (62,5)	6 (66,7)	9 (29,0)	9 (28,1)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	3 (37,5)	3 (33,3)	2 (6,5)	2 (6,3)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	0	0	3 (9,7)	3 (9,4)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	2 (6,5)	2 (6,3)	
Untersuchungen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (100,0)	0	1 (11,1)	0	0	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (100,0)	1 (12,5)	2 (22,2)	3 (9,7)	3 (9,4)	
Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (12,5)	1 (11,1)	2 (6,5)	2 (6,3)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (100,0)	0	1 (11,1)	0	0	
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	0	0	2 (6,5)	2 (6,3)	
Gefäßerkrankungen	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)	

Studie			FHA101		
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 31)	PL gesamt ^a (N = 32)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten \ in \ der \ Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ UE = unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte \ hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR FHA101 Tabelle 14.3.1.14A [54]

Bei 6 Patienten (66,7 %) der GL-Population und bei 9 Patienten (28,1 %) der PL-Population trat mindestens ein schweres UE auf. Basierend auf der Systemorganklasse traten schwere UEs aus folgenden SOCs bei mehr als 10 % der Patienten in der GL-Population auf:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
- Untersuchungen
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
- Erkrankungen des Nervensystems
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
- Psychiatrische Erkrankungen
- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

In der PL-Population war das Ausmaß der schweren UEs geringer. In keiner SOC trat ein schweres UE bei mehr als 10 % Patienten auf.

4.3.2.3.3.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung					
Gilt für alle Studien	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) sind unerwünschte medizinische Ereignisse, die dosisunabhängig					
	- den Tod eines Patienten zur Folge haben,					
	- ein lebensbedrohendes unerwünschtes Ereignis darstellen (keine Ereignisse, die bei einem schwereren Verlauf tödlich hätten enden können),					
	- einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen,					
	- eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität zur Folge haben,					
	- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen und/oder					
	- ein bedeutendes medizinisches Ereignis darstellen, welches weder zum Tod führt noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern.					
	Jegliche mutmaßliche Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienmedikation wird als bedeutendes medizinisches Ereignis angesehen. Auch die Ereignisse Schwangerschaft Überdosierung, Krebserkrankung und medikamenteninduzierte Leberschädigung wurden als SUE gewertet.					
	Die folgenden Krankenhausaufenthalte wurden nicht als SUE betrachtet:					
	- ein Aufenthalt in der Notaufnahme oder einer anderen Abteilung des Krankenhauses < 24 h					
	- elektive Eingriffe, die vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung geplant waren					
	- geplante medizinische/operative Behandlung im Rahmen der allgemeiner Gesundheitsvorsorge, die vor Studienbeginn geplant war (z. B. Kolonoskopie).					
	Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE nach Systemorganklasse und Preferred Term (kodiert nach MedDRA Version 19.0).					

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
NIH 991265	nein	ja	ja	nein
NIH 20010769	nein	ja	ja	nein
FHA101	nein	ja	ja	nein

Da es sich bei den vorliegenden Studien NIH 991265/20010769 und FHA101 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" als möglicherweise hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Studie NIH 991265/20010769

Tabelle 4-59: Ergebnisse für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus der Studie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen

Studie	NIH 991265/20010769					
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL Frauen (N = 40)	PL gesamt ^a (N = 41)	
SUEs nach Systemorganklasse und Pr	eferred Term	, n (%)				
Patienten mit mindestens einem SUE	4 (26,7) 19 (37,3) 23 (34,8) 10 (25,0) 10 (2					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (6,7)	6 (11,8)	7 (10,6)	5 (12,5)	5 (12,2)	
Abdominale Schmerzen	1 (6,7)	2 (3,9)	3 (4,5)	3 (7,5)	3 (7,3)	
Pankreatitis	0	3 (5,9)	3 (4,5)	2 (5,0)	2 (4,9)	
Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt	0	1 (2,0)	1 (1,5)	1 (2,5)	1 (2,4)	
Kolitis	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (6,7)	6 (11,8)	7 (10,6)	3 (7,5)	3 (7,3)	
Lungenentzündung	1 (6,7)	1 (2,0)	2 (3,0)	0	0	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	NIH 991265/20010769					
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL Frauen (N = 40)	PL gesamt ^a (N = 41)	
Zellulitis	0	0	0	2 (5,0)	2 (4,9)	
Appendizitis	0	1 (2,0)	1 (1,5)	1 (2,5)	1 (2,4)	
Bronchitis	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Sepsis	0	2 (3,9)	2 (3,0)	0	0	
Durch Acinetobacter verursachte Bakteriämie	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Beta-hämolysierende Streptokokken-Infektion	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Osteomyelitis	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Rachenentzündung	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Durch Haemophilus influenzae verursachte Lungenentzündung	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Septischer Schock	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Durch Streptokokken verursachte Bakteriämie	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Streptokokkeninfektion	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (6,7)	1 (2,0)	2 (3,0)	0	0	
Dehydratation	1 (6,7)	0	1 (1,5)	0	0	
Hypoalbuminämie	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Untersuchungen	0	2 (3,9)	2 (3,0)	1 (2,5)	1 (2,4)	
Erhöhter Alanin-Amino- Transferase-Spiegel	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Herzkatheter	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Erhöhte Leberenzyme	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	2 (3,9)	2 (3,0)	0	0	
Fieber	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Beschwerden in der Brust	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Schmerzen in den Extremitäten	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Muskelschwäche	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Erkrankungen des Nervensystems	0	3 (5,9)	3 (4,5)	1 (2,5)	1 (2,4)	
Schlaganfall	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	

Studie	NIH 991265/20010769					
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL Frauen (N = 40)	PL gesamt ^a (N = 41)	
Hepatische Enzephalopathie	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Myoklonie	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Psychiatrische Erkrankungen	1 (6,7)	3 (5,9)	4 (6,1)	1 (2,5)	1 (2,4)	
Psychische Störung	1 (6,7)	0	1 (1,5)	0	0	
Geistige Statusänderungen	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Panikreaktion	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Paranoia	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Suizidgedanken	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (6,7)	2 (3,9)	3 (4,5)	0	0	
Proteinurie	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Terminale Niereninsuffizienz	1 (6,7)	0	1 (1,5)	0	0	
Niereninsuffizienz	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	3 (5,9)	3 (4,5)	2 (5,0)	2 (4,9)	
Periphere T-Zell-Lymphome	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Anaplastisch-großzelliges Lymphom	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Brustkrebs	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Gutartiges ovariales Keimzellteratom	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Papillärer Schilddrüsenkrebs	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Schwannom	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Ovarialzyste	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	2 (3,9)	2 (3,0)	0	0	
Dyspnoe	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Atemnot	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Serom	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	

Studie	NIH 991265/20010769					
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL Frauen (N = 40)	PL gesamt ^a (N = 41)	
Leber- und Gallenerkrankungen	0	3 (5,9)	3 (4,5)	0	0	
Lebererkrankung	0	2 (3,9)	2 (3,0)	0	0	
Chronische Leberinsuffizienz	0	1 (12,0)	1 (1,5)	0	0	
Gefäßerkrankungen	0	4 (7,8)	4 (6,1)	0	0	
Hypertonie	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Hitzewallung	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Jugularvenenthrombose	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Vena-Subclavia-Thrombose	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Arteria-mesenterica-superior- Syndrom	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Herzerkrankungen	0	3 (5,9)	3 (4,5)	0	0	
Herzversagen	0	2 (3,9)	2 (3,0)	0	0	
Dekompensierte Herzinsuffizienz	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Herzstillstand	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Perikarderguss	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	2 (3,9)	2 (3,0)	2 (5,0)	2 (4,9)	
Eingriff zur Korrektur einer Darmlageanomalie	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Kieferoperation	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Meningeomoperation	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Nierentransplantation	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0	2 (3,9)	2 (3,0)	0	0	
Tod des Fetus	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Präeklampsie	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	
Totgeburt	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0	

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten \ in \ der \ Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ SUE = schwerwiegendes \ unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.3.1.12A [53]

Ein SUE wurde in den folgenden SOCs bei ≥ 10 % der GL- und/oder PL-Patienten der Studie NIH 991265/20010769 berichtet:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Ergebnisse der Studie FHA101

Tabelle 4-60: Ergebnisse für "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen

Studie			FHA101		
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 31)	PL gesamt ^a (N = 32)
SUEs nach Systemorganklasse und I	Preferred Terr	n, n (%)			
Patienten mit mindestens 1 SUE	1 (100,0)	5 (62,5)	6 (66,7)	10 (32,3)	10 (31,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	3 (37,5)	3 (33,3)	1 (3,2)	1 (3,1)
Übelkeit	0	1 (12,5)	1 (11,5)	1 (3,2)	1 (3,1)
Abdominale Schmerzen	0	1 (12,5)	1 (11,5)	0	0
Obstipation	0	1 (12,5)	1 (11,5)	0	0
Diabetische Gastroparese	0	1 (12,5)	1 (11,5)	0	0
Divertikel	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Erosive Ösophagitis	0	1 (12,5)	1 (11,5)	0	0
Paralytischer Ileus	0	1 (12,5)	1 (11,5)	0	0
Pankreatitis	0	1 (12,5)	1 (11,5)	0	0
Akute Pankreatitis	0	1 (12,5)	1 (11,5)	0	0
Erbrechen	0	1 (12,5)	1 (11,5)	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	0	0	3 (9,7)	3 (9,4)
Zellulitis	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Mit Escherichia coli assoziierter Harnwegsinfekt	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Gastroenteritis	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Virale Gastroenteritis	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Infektiöse Kolitis	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Harnwegsinfektion	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Urosepsis	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Untersuchungen	1 (100,0)	2 (25,0)	3 (33,3)	0	0
Erhöhte Leberwerte	1 (100,0)	1 (12,5)	2 (22,2)	0	0

Studie	FHA101						
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 31)	PL gesamt ^a (N = 32)		
Erhöhte Kreatin- Phosphokinase-Spiegel	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	2 (6,5)	2 (6,3)		
Hypoglykämie	0	0	0	2 (6,5)	2 (6,3)		
Diabetische Ketoazidose	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0		
Hyperglykämie	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0		
Hypertriglyceridämie	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0		
Laktatazidose	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)		
Juvenile idiopathische Arthritis	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
Sehnenscheidenentzündung	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	1 (12,5)	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)		
Adenokarzinom	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0		
Plattenepithelkarzinom	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	0	2 (6,5)	2 (6,3)		
Kopfschmerzen	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
Bewusstseinsverlust	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	0	0	2 (6,5)	2 (6,3)		
Dyspnoe	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
Pleuraerguss	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
Gefäßerkrankungen	0	0	0	2 (6,5)	2 (6,3)		
Hypertonie	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
Hypotonie	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
Periphere Gefäßerkrankung	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
MELAS-Syndrom	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		
Lagerungsschwindel	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	FHA101				
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 31)	PL gesamt ^a (N = 32)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Brustschmerzen	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Suizidgedanken	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Chronische Nierenerkrankung	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (100,0)	0	1 (11,1)	0	0
Urtikaria	1 (100,0)	0	1 (11,1)	0	0

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten in der Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ SUE = schwerwiegendes \ unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR FHA101 Tabelle 14.3.1.10A [54]

Mindestens ein SUE wurde für 6 Patienten (66,7 %) der GL-Population berichtet. Die SUEs traten in der GL-Population am häufigsten in der SOC "Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes" (3 Patienten, 33,3 %) und der SOC "Untersuchungen" (3 Patienten, 33,3 %) auf.

In der PL-Population wurde für 10 Patienten (31,3 %) mindestens ein SUE berichtet, die meisten davon in der SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" (3 Patienten, 9,4 %).

4.3.2.3.3.6 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von "Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung			
Gilt für alle Studien	Bei "Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen" handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UEs) (Definition siehe 4.3.2.3.3.4) erfolgten.			
	Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UEs nach Systemorganklasse und Preferred Term (kodiert nach MedDRA Version 19.0).			
UE = unerwünschtes Ereignis; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities				

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen" in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
NIH 991265	nein	ja	ja	nein
NIH 20010769	nein	ja	ja	nein
FHA101	nein	ja	ja	nein

Da es sich bei den vorliegenden Studien NIH 991265/20010769 und FHA101 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt "Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen" als möglicherweise hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Studie NIH 991265/20010769

Tabelle 4-63: Ergebnisse für "Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen" aus der Studie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen

Studie		NIH	991265/2001	0769				
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 15)	GL Frauen (N = 51)	GL gesamt (N = 66)	PL Frauen (N = 40)	PL gesamt ^a (N = 41)			
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Therapieabbrüche aufgrund von UEs nach Systemorganklasse und Preferred Term, n (%)							
Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UEs	0	5 (9,8)	5 (7,6)	1 (2,5)	1 (2,4)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0			
Unzureichende Blutzuckerkontrolle	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0			
Untersuchungen	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0			
Erhöhter Triglyceridspiegel	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0			
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)			
Hypoxämisch-ischämische Enzephalopathie	0	0	0	1 (2,5)	1 (2,4)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0			
Niereninsuffizienz	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0			
Periphere T-Zell- Lymphome	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0			
Leber- und Gallenerkrankungen	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0			
Chronisches Leberinsuffizienz	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0			
Herzerkrankungen	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0			
Herzstillstand	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	0			

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten in der Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ SUE = schwerwiegendes \ unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR FHA101 Tabelle 14.3.1.10A [54]

In der Studie NIH 991265/20010769 traten insgesamt 6 Therapieabbrüche aufgrund von UEs auf, 5 davon bei GL-Patienten (7,6 %) und einer davon bei einem PL-Patienten (2,4 %). Bei 4 Patienten führten diese UEs zum Tod.

Ergebnisse der Studie FHA101

Tabelle 4-64: Ergebnisse für "Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen

Studie	FHA101				
Analysierte Population: SAS	GL Männer (N = 1)	GL Frauen (N = 8)	GL gesamt (N = 9)	PL Frauen (N = 31)	PL gesamt ^a (N = 32)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	s nach System	organklasse u	nd Preferred	Term, n (%)	
Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UEs	0	1 (12,5)	1 (11,1)	3 (9,7)	3 (9,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Muskelkrämpfe	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Adenokarzinom	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Bewusstseinsverlust	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)
Pleuraerguss	0	0	0	1 (3,2)	1 (3,1)

^a PL gesamt schließt männliche Patienten mit ein, die nicht separat berichtet werden.

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ N = Patienten in der Population; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ UE = unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR FHA101 Tabelle 14.3.1.18A [54]

In der Studie FHA101 traten insgesamt 4 Therapieabbrüche aufgrund von UEs auf, einer davon bei einem GL-Patienten (11,1 %) und 3 bei PL-Patienten (9,4 %). Die Therapieabbrüche in der GL-Population erfolgten aufgrund eines Adenokarzinoms, in der PL-Population aufgrund von Muskelkrämpfen, Bewusstseinsverlust oder Pleuraerguss.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Aussagekraft der Subgruppenanalyse aufgrund der geringen Patientenzahl in der GL-Population und der PL-Population eingeschränkt ist. Die Daten werden daher deskriptiv dargestellt. Es konnte keine Effektmodifikation identifiziert werden.

In der Studie NIH 991265/20010769 sowie in der Studie FHA 101 war jeweils eine PL-Subgruppe definiert, die nach metabolischen Kriterien eine schwerere Ausprägung der Erkrankung hatte. Diese Subgruppe umfasste in der Studie NIH 991265/20010769 Patienten mit Baseline HbA1c \geq 6,5 % und/oder Triglyceriden \geq 5,65 mmol/l. Als Einschlusskriterium in der Studie NIH 991265/20010769 war ein Leptinspiegel < 12 ng/ml vordefiniert. In der Studie FHA101 umfasste die PL-Subgruppe ebenfalls das Kriterium Baseline HbA1c \geq 6,5 % und/oder Triglyceriden \geq 5,65 mmol/l, zusätzlich wurde das Kriterium Baseline Leptinspiegel < 12 ng/ml für die PL-Subgruppe hinzugefügt. In der Studie NIH 991265/20010769 bestand die PL-Subgruppe aus 31 Patienten (29 % der Gesamtstudienpopulation), in der FHA101 Studie aus 7 Patienten (17 % der Gesamtstudienpopulation).

Die Ergebnisse dieser PL-Subgruppe mit schwerer Ausprägung werden zusammengefasst für alle Endpunkte in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-65: Analyse der PL-Subgruppe aus Studien NIH 991265/20010769 und FHA101

PL-Subgruppe		Studie		
Endpunkt	Statistik	NIH 991265/ 20010769	FHA101	
Todesfälle (SAS)	n/N (%)	1/31 (3,2)	0/7 (0)	
Veränderung des HbA1c (%) bis Monat 12 [Tatsächliche Veränderung von Baseline (FAS)]	n/N MW (SD) [95 %-KI] p-Wert ^a	28/30 -0,9 (1,22) [-1,4; -0,4] < 0,001	7/7 -0,8 (1,85) [-2,5; 0,9] 0,289	
Veränderung der Triglyceride (mmol/l) bis Monat 12 [% Veränderung von Baseline (FAS)]	n/N MW (SD) [95 %-KI] p-Wert ^a	28/30 5,7 (229,95) [-83,5; 94,9] 0,897	7 -8,5 (30,22) [-36,4; 19,5] 0,485	
Veränderung der Triglyceride (mmol/l) bis Monat 12 [% Veränderung von Baseline (FAS, Ausschluss von einem PL-Patienten)]	n/N MW (SD) [95 %-KI] p-Wert ^a	27/29 -37,4 (30,81) [-49,6; 25,2] < 0,001	k. A.	
Veränderung des Blutzuckerspiegels (Glucose in mmol/l) bis Monat 12 [% Veränderung von Baseline (FAS)]	n/N MW (SD) [95 %-KI] p-Wert ^a	28/30 -13,2 (28,99) [-24,4; -1,9] 0,023	7 -9,0 (26,45) [-33,4; 15,5] 0,403	
UEs (SAS)	n/N (%)	27/31 (87,1)	7/7 (100,0)	
SUEs (SAS)	n/N (%)	7/31 (22,6)	0/7 (0)	

PL-Subgruppe		Stu	ıdie
Endpunkt	Statistik	NIH 991265/ 20010769	FHA101
Therapieabbruch aufgrund von UEs (SAS)	n/N (%)	1/31 (3,2)	0/7 (0)

^a p-Wert mittels Zweistichproben-t-Test

 $PL = partielle \ Lipodystrophie; \ SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ N = Patienten \ in \ der \ Population; \ HbA1c = glykosylierte \ hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; \ FAS = Full \ Analysis \ Set; \ MW = Mittelwert; \ SD = Standard \ Deviation (Standardabweichung); \ KI = Konfidenzintervall; \ k. \ A. = keine \ Angabe; (S)UE = (schwerwiegendes) \ unerwünschtes \ Ereignis$

Quelle: CSR NIH Tabellen 14.3.1.1A, 14.2.1.1.2A, 14.2.1.1.2A.1, 14.2.3.1.2A, 14.3.1.1A [53], CSR FHA101 Tabellen 14.3.1.1A, 14.2.1.1.2A, 14.2.3.1.2A, Tabelle 14.3.1.1A [54]

In der Auswertung der Studie NIH 991265/20010769 wurde in der PL-Subgruppe mit schwerer Ausprägung der LD 1 Todesfall berichtet. In der Studie FHA101 verstarb kein Patient. Die Behandlung mit Metreleptin führt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des HbA1c nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline für diese Patienten der PL-Subgruppe in der Auswertung der Studie NIH 991265/20010769 (-0.9%; 95 %-KI [-1.4; -0.4]; p < 0.001). In den NIH-Studien zeigt sich eine nicht statistisch signifikante Zunahme des Triglyceridspiegels von 5,7 % (95 %-KI [-83,5; 94,9]; p = 0,897). Diese Zunahme ist durch einen Patienten zu erklären, der eine > 1 000% ige Zunahme des Triglyceridspiegels aufweist. Zu Studienbeginn lag der Baseline-Wert dieses Patienten bei 3,0 mmol/l, welcher nach 6 Monaten auf 18,6 mmol/l und nach 12 Monaten auf 37,7 mmol/l anstieg. Dieser Patient wurde vom Prüfarzt zwei Tage vor der Bewertung zu Monat 12 aufgrund von fehlender Compliance mit der Studienmedikation von der Studie ausgeschlossen. Es wurde daher eine ad hoc Analyse des FAS dieser PL-Subgruppe ohne diesen Patienten durchgeführt. Bei dieser Auswertung war eine statistisch signifikante Reduktion der Triglyceride um -37,4 %; 95 %-KI [-49,6; 25,2]; p < 0,001) zu verzeichnen. Die Ergebnisse dieser PL-Subgruppe zeigen ebenfalls eine signifikante Reduktion des Blutzuckerspiegels als prozentuale Veränderung um 13,2 % (95 %-KI [-24,4; -1,9]; p = 0,023).

In der FHA101 Studie zeigt sich ebenfalls jeweils eine Reduktion des HbA1c, der Triglyceride sowie des Blutzuckers, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die PL-Subgruppe weist eine tatsächliche Veränderung des HbA1c von -0,8 % (95 %-KI [-2,5; 0,9]; p = 0,289) auf. Der Triglyceridspiegel reduzierte sich in der in der PL-Subgruppe um -8,5 % (95 %-KI [-36,4; 19,5]; p = 0,485). Die prozentuale Veränderung des Blutzuckerspiegels beläuft sich auf -9,0 % (95 %-KI [-33,4; 15,5]; p = 0,403) in der PL-Subgruppe.

In der Studie NIH 991265/20010769 trat bei 27 von 31 PL-Patienten dieser Subgruppe (87,1 %) und in der FHA101 Studie bei allen 7 Patienten (100 %) mindestens ein UE auf. In der FHA101 war keines der UE schwerwiegend oder führte zu einem Therapieabbruch. In den NIH-Studien traten bei Patienten der PL-Subgruppe 7 SUE auf (22,6 %) und 1 Patient (3,2 %) brach die Therapie aufgrund eines UE ab.

Ergebnisse Subgruppenanalyse der Studien NIH 991265/20010769

Wirksamkeitsendpunkte – LD-Typ (AGL, CGL, FPLD, APL), Alter und Region

In den nachfolgenden Tabellen werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Studie NIH 991265/20010769 dargestellt. Es wurde der Einfluss des LD-Typs, des Alters sowie der Region auf das Ansprechen auf Metreleptin untersucht.

Tabelle 4-66: Subgruppenanalyse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" aus der Studie NIH 991265/20010769 (Ausschluss von einem Patienten) – weitere Untersuchungen

Studie				NIH 9912	65/200	10769		
Analysierte Population: FAS		(GL		PL			
		HbA1c (%)	Т	riglyceride (mmol/l)	I	HbA1c (%)	,	Triglyceride (mmol/l)
Subgruppe	N	MW (SD) Tatsächliche Veränderung zu Monat 12 [95 %-KI] p-Wert ^b	N	MW (SD) % Veränderung zu Monat 12 ^a [95 %-KI] p-Wert ^b	MW (SD) % Veränderung zu Monat 12a [95 %-KI] MW (SD) Tatsächliche Veränderung zu Monat 12 [95 %-KI]		N	MW (SD) % Veränderung zu Monat 12 ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
LD-Typ								
Angeborene/ familiäre LD	40	-1,8 (1,92) [-2,4; -1,2] < 0,001	39	-22,2 (80,54) [-48,3; 3,9] 0,093	30	-0,5 (0,93) [-0,8; -0,1] 0,008	30	-19,6 (48,80) [-37,8; -1,4] 0,036
Erworbene LD	19	-2,9 (2,47) [4,1; -1,7] <0,001	18	-53,5 (39,09) [72,9; -34,1] <0,001	6	-1,2 (2,21) [-3,5; 1,1] 0,236	6	-27,1 (47,05) [-76,5; 22,3] 0,217
Alter (Jahre)								
< 6	5	0,2 (0,60) [-0,5; 1,0] 0,420	5	-10,5 (58,18) [-82,8; 61,7] 0,706	0	k. A.	0	k. A.
≥ 6 - < 12	11	-1,1 (1,51) [-2,2; -0,1] 0,031	11	-14,1 (49,74) [-47,5; 19,3] 0,369	2	0,3 (0,14) [-1,0; 1,6] 0,205	2	-7,3 (28,71) [-265,3; 250,6] 0,779
≥ 12 - < 18	24	-2,6 (1,89) [-3,4; -1,8] < 0,001	23	-42,9 (45,55) [62,6; -23,2] < 0,001	6	-0,5 (1,16) [-1,7; 0,7] 0,338	6	-27,9 (63,17) [-94,2; 38,4] 0,328
≥ 18	19	-2,8 (2,46) [-3,9; -1,6] < 0,001	18	35,3 (106,23) [-88,1; 17,5] 0,176	28	-0,7 (1,27) [-1,2; -0,2] 0,007	28	-20,3 (46,73) [-38,4; -2,2] 0,030
Region								
USA	34	-1,9 (2,02) [-2,6; -1,2]	34	-23,2 (85,87) [-53,2; 6,8]	31	-0,6 (1,30) [-1,1; -0,1]	31	-21,8 (50,62) [-41,4; -2,2]

Studie		NIH 991265/20010769							
Analysierte Population: FAS		(GL			1	PL		
		HbA1c (%)	Т	riglyceride (mmol/l)]	HbA1c (%)	ŗ	Friglyceride (mmol/l)	
Subgruppe	N	MW (SD) Tatsächliche Veränderung zu Monat 12 [95 %-KI] p-Wert ^b	N	MW (SD) % Veränderung zu Monat 12 ^a [95 %-KI] p-Wert ^b	N	MW (SD) Tatsächliche Veränderung zu Monat 12 [95 %-KI] p-Wert ^b	N	MW (SD) % Veränderung zu Monat 12 ^a [95 %-KI] p-Wert ^b	
		<0,001		0,125		0,027		0,031	
EU ^c und Ostmittelmeer ^d	11	-2,6 (1,96) [-3,9; -1,3] 0,001	11	-52,1 (41,84) [-80,2; -23,9] 0,002	3	-0,6 (0,26) [-1,3; 0,1] 0,059	3	19,6 (29,14) [-52,8; 92,0] 0,364	
EUc	7	-1,5 (1,45) [-2,9; -0,2] 0,031	7	-38,7 (48,04) [-83,2; 5,7] 0,077	1	-0,5 (k. A) [k. A; k. A] k. A	1	40,3 (k. A.) [k. A; k. A] k. A	
Andere ^e	12	-2,6 (2,81) [-4,4; -0,8] 0,008	11	-39,5 (39,99) [-66,3; -12,6] 0,008	5	-0,8 (1,23) [-2,3; 0,7] 0,220	5	-39,8 (26,45) [-72,6; -6,9] 0,028	

^a Die dargestellte prozentuale Veränderung berechnet sich aus der Summe der prozentualen Veränderung jedes einzelnen Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten.

Als Imputationsmethode wurde LOCF verwendet. Diese Imputationsmethode berücksichtigt nur Ergebnisse die mindestens 6 Monate (180 Tage) nach Baseline gemessen wurden.

Analysis Set; GL = generalisierteLipodystrophie; PL = partielleLipodystrophie; HbA1c = glykosyliertehämoglobinspezifische A1c-Fraktion; N = Patienten in der Population; SD = StandardKI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; Deviation (Standardabweichung); LD = Lipodystrophie; k. A. = keine Angabe; LOCF = Last Observation Carried Forward

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.2.1.2.2A.1; 14.2.1.3.2A.1; 14.2.1.4.2A.1 [53]

In der GL-Population und der PL-Population konnte sowohl bei der erworbenen Form der LD als auch bei der angeborenen Form der LD eine Abnahme des tatsächlichen HbA1c durch Gabe von Metreleptin festgestellt werden (angeborene GL: -1,8 %, 95 %-KI [-2,4; -1,2], p < 0,001; erworbene GL: -2,9 %, 95 %-KI [4,1; -1,7], p < 0,001; angeborene PL: -0,5 %, 95 %-KI [-0.8; -0.1], p = 0.008; erworbene PL: -1.2 %, 95%-KI [-3.5; -1.1], p = 0.236). Die Abnahme des HbA1c war bei den erworbenen Formen der GL und PL ausgeprägter als bei den angeborenen Formen.

Die Abnahme des Triglyceridspiegels war ebenfalls sowohl bei den angeborenen als auch bei den erworbenen Formen der LD zu sehen (angeborene GL: -22,2 %, 95 %-KI [-48,3; 3,9],

^b p-Wert mittels Zweistichproben-t-Test

^c Belgien, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Italien, Litauen, Spanien

^d Türkei, Albanien, Israel, Serbien

^e Argentinien, Kanada, Indien, Madagaskar, Pakistan, Peru, Saudi-Arabien

p = 0.093; erworbene GL: -53,5 %, 95 %-KI [72,9; -34,1], p < 0.001; angeborene PL: -19,6 %, 95 %-KI [-37,8; -1,4], p = 0.036; erworbene PL: -27,1 %, 95%-KI [-76,5; 22,3], p = 0.217). Am stärksten ausgeprägt war die Abnahme bei Patienten mit der erworbenen Form der GL.

In der GL-Population zeigte sich ab einem Alter von 6 Jahren eine Verbesserung des HbA1c, in der PL-Population ab einem Alter von 12 Jahren. Die mittlere Abnahme des HbA1c nach 12 Monaten war bei den beiden älteren Altersgruppen der GL-Population vergleichbar ($\geq 12 - < 18$ Jahre: -2,6 %, 95 %-KI [-3,4; -1,8], p < 0,001; ≥ 18 Jahre: -2,8 %, 95 %-KI [-3,9; -1,6], p < 0,001). In der PL-Population war das Ausmaß der Verbesserung des HbA1c geringer ($\geq 12 - < 18$ Jahre: -0,5 %, 95 %-KI [-1,7; 0,7], p = 0,338; ≥ 18 Jahre: -0,7 %, 95 %-KI [-1,2; -0,2], p = 0,007).

Die Veränderung des Triglyceridspiegels war in den älteren Altersgruppen der GL-Population stärker ausgeprägt ($\geq 12-<18$ Jahre: -42,9 %, 95 %-KI 62,6; -23,2], p < 0,001; ≥ 18 Jahre: -35,3 %), 95 %-KI [-88,1; 17,5], p = 0,176) als in den jüngeren Altersgruppen (< 6 Jahre: -10,5 %, 95 %-KI [-82,8; 61,7], p = 0,706; $\geq 6-<12$ Jahre: -14,1 %, 95 %-KI [-47,5; 19,3, p = 0,369). Die Veränderung des Triglyceridspiegels in der PL-Population war in der Altersgruppe $\geq 12-<18$ Jahre am stärksten ausgeprägt (-27,9 %; 95 %-KI [-94,2; 38,4], p = 0,328).

Die mittlere Veränderung des HbA1c war bei den GL-Patienten in allen Regionen vergleichbar. Patienten der GL-Population in der EU und im Ostmittelmeer zeigten eine größere mittlere prozentuale Veränderung des Triglyceridspiegels (-52,1 %, 95 %-KI [-80,2; -23,9], p = 0,002) im Vergleich zu den USA (-23,2 %, 95 %-KI [-53,2; 6,8], p = 0,125), zur EU (-38,7 %, 95 %-KI [-83,2; 5,7], p = 0,077) und zu anderen Ländern (-39,5 %, 95 %-KI [-66,3; -12,6], p = 0,008).

In der PL-Population war die Veränderung des HbA1c ebenfalls in allen Regionen vergleichbar. Die Veränderung des Triglyceridspiegels war in der USA (-21,8 %, 95 %-KI [-41,4; -2,2]; p = 0,031) und in anderen Ländern (-39,8 %, 95 %-KI [-72,6; -6,9], p = 0,028) in der gleichen Größenordnung wie in der GL-Population. In der EU- und Ostmittelmeer-Region gab es lediglich 3 bzw. 1 Patienten in der PL-Population. Die prozentuale Veränderung des Triglyceridspiegels zeigte in diesen Regionen eine Zunahme (EU und Ostmittelmeer: 19,6 %, 95 -KI [-52,8; 92,0], p = 0,364; EU: 40,3 %, 95 %-KI [k. A; k. A], p = k. A).

Sicherheit – LD Typ

Tabelle 4-67: Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (LD-Typ) aus der Studie NIH 991265/20010769 – weitere Untersuchungen

Studie				
A 1	G	L	P	L
Analysierte Population: SAS	AGL (N = 21)	CGL (N = 45)	APL (N = 6)	FPLD (N = 35)
Patienten mit mindesten	s einem UE, n (%)			
UEs	21 (100,0)	38 (84,4)	6 (100,0)	29 (82,9)
UEs im Zusammenhang mit Metreleptin	11 (52,4)	21 (46,7)	1 (16,7)	7 (20,0)
$UEs \ge Grad\ 3$	14 (66,7)	15 (33,3)	0	16 (45,7)
UEs ≥ Grad 3 im Zusammenhang mit Metreleptin	2 (9,5)	5 (11,1)	0	0
SUEs	4 (52,4)	12 (26,7)	0	10 (28,6)
SUEs im Zusammenhang mit Metreleptin	1 (4,8)	2 (4,4)	0	0
Therapieabbruch aufgrund von UEs	2 (9,5)	3 (6,7)	0	1 (2,9)
Todesfälle	1 (4,8)	2 (4,4)	0	1 (2,9)

 $SAS = Safety \quad Analysis \quad Set; \quad GL = generalisierte \quad Lipodystrophie; \quad PL = partielle \quad Lipodystrophie; \\ AGL = Acquired \quad Generalized \quad Lipodystrophy (Erworbene generalisierte \quad Lipodystrophie); \\ N = Patienten \quad in \\ der Population; \quad CGL = Congenital \quad Generalized \quad Lipodystrophy (Kongenitale generalisierte \quad Lipodystrophie); \\ APL = Acquired \quad Partial \quad Lipodystrophy (Erworbene partielle \quad Lipodystrophie); \quad FPLD = Familial \quad Partial \quad Lipodystrophy (Familiäre partielle \quad Lipodystrophie); \quad (S)UE = (schwerwiegendes) \quad unerwünschtes \quad Ereignis; \\ n = Patienten \quad mit \quad Ereignis/Messwert; \quad HbA1c = glykosylierte \quad hämoglobinspezifische \quad A1c-Fraktion$

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.3.1.1B [53]

In der GL-Population trat mindestens ein UE bei 21 (100 %) der AGL-Patienten auf und bei 38 (84,4 %) der CGL-Patienten. Patienten mit AGL erlitten mehr UEs \geq Grad 3 und SUEs als CGL-Patienten (UE \geq Grad 3: 14 Patienten (66,7 %) vs. 15 Patienten (33,3 %); SUEs: 4 Patienten (52,4 %) vs. 12 Patienten (26,7 %)). Therapieabbrüche aufgrund von UEs wurden bei 3 CGL-Patienten (6,7 %) und bei 2 AGL-Patienten (9,5 %) berichtet. Todesfälle traten bei einem AGL- (4,8 %) und bei 2 CGL-Patienten (4,4 %) auf.

In der PL-Population trat mindestens ein UE bei allen APL-Patienten auf. UEs ≥ Grad 3 oder SUEs wurden jedoch nicht berichtet. Bei den FPLD-Patienten der PL-Population wurde bei 29 Patienten (82,9 %) mindestens ein UE berichtet, wovon jedoch nur 20 % (7 Patienten) auf die Behandlung mit Metreleptin zurückzuführen sind. Ein UE ≥ Grad 3 trat bei 16 FPLD-

Patienten (45,7 %) auf, ein SUE bei 10 FPLD-Patienten (28,6 %), jeweils ohne Zusammenhang mit Metreleptin. Es wurde jeweils ein UE berichtet, das zu einem Therapieabbruch bzw. zu einem Todesfall führte.

Sicherheit – Alter

Tabelle 4-68: Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Alter) aus der Studie NIH 991265/NIH 20010769 – weitere Untersuchungen

Studie			NIH 991265	5/20010769	
		GL		P	L
Analysierte Population: SAS	< 6 Jahre (N = 5)	≥ 6 - < 18 Jahre (N = 40)	≥ 18 Jahre (N = 21)	≥ 6 -< 18 Jahre (N = 8)	≥ 18 Jahre (N = 33)
Patienten mit mindest	ens einem UE,	n (%)			
UEs	4 (80,0)	35 (87,5)	20 (95,2)	7 (87,5)	28 (84,8)
UEs im Zusammenhang mit Metreleptin	1 (20,0)	21 (52,5)	10 (47,6)	1 (12,5)	7 (21,2)
$UEs \ge Grad 3$	1 (20,0)	14 (35,0)	14 (66,7)	2 (25,0)	14 (42,4)
UEs ≥ Grad 3 im Zusammenhang mit Metreleptin	0	5 (12,5)	2 (9,5)	0	0
SUEs	1 (20,0)	14 (35,0)	8 (38,1)	1 (12,5)	9 (27,3)
SUEs im Zusammenhang mit Metreleptin	0	2 (5,0)	1 (4,8)	0	0
Therapieabbruch aufgrund von UEs	0	2 (5,0)	3 (14,3)	0	1 (3,0)
Todesfälle	0	1 (2,5)	2 (9,5)	0	1 (3,0)

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ N = Patienten in der Population; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; n = Patienten mit Ereignis/Messwert; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.3.1.1C [53]

Das Auftreten von mindestens einem UE war bei allen Altersgruppen in der GL-Population und der PL-Population vergleichbar. Bei GL-Patienten < 6 Jahre trat jedoch nur bei einem Patienten ein UE \ge Grad 3 bzw. ein SUE auf. Es traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UEs oder Todesfälle auf. Bei GL-Patienten \ge 18 Jahre traten häufiger UEs \ge Grad 3 (14 Patienten (66,7 %) auf als in den anderen Altersgruppen der GL-Patienten. Bei GL-Patienten in den älteren Altersgruppen war die Anzahl der Patienten mit SUEs vergleichbar (35,0 % vs. 38,1 %). In der PL-Population traten UE \ge Grad 3 häufiger ab einem Alter von \ge 18 Jahre auf (14 Patienten (42,4 %)). Die Anzahl der SUE war in beiden Altersgruppen geringer als in der GL-Population (\ge 6 -< 18 Jahre: 1 Patient (12,5 %); \ge 18 Jahre: 9 Patienten (27,3 %)).

Sicherheit - Region

Tabelle 4-69: Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Region) aus der Studie NIH 991265/NIH 20010769 – weitere Untersuchungen

Studie		NIH 991265/20010769							
		(GL			P	L		
Analysierte Population: SAS	USA (N = 39)	EU ^a (N = 9)	EU ^a und Ostmit- telmeer ^b (N = 13)	Andere ^c (N = 12)	USA (N = 32)	EU ^a (N = 1)	EU ^a und Ostmit- telmeer ^b (N=3)	Andere c (N = 6)	
Patienten mit mind	estens einer	n UE, n (%	5)						
UEs	34 (87,2)	8 (88,9)	12 (92,3)	11 (91,7)	30 (93,8)	1 (100,0)	1 (33,3)	4 (66,7)	
UEs im Zusammenhang mit Metreleptin	20 (51,3)	5 (55,6)	8 (61,5)	4 (33,3)	6 (18,8)	0	0	2 (33,3)	
$UEs \geq Grad\ 3$	18 (46,2)	3 (33,3)	5 (38,5)	5 (41,7)	13 (40,6)	0	0	3 (50,0)	
UEs ≥ Grad 3 im Zusammenhang mit Metreleptin	5 (12,8)	1 (11,1)	1 (7,7)	1 (8,3)	0	0	0	0	
SUEs	15 (38,5)	2 (22,2)	3 (23,1)	4 (33,3)	8 (25,0)	0	0	2 (33,3)	
SUEs im Zusammenhang mit Metreleptin	2 (5,1)	1 (11,1)	1 (7,7)	0	0	0	0	0	
Therapieabbruch aufgrund von UEs	4 (10,3)	1 (11,1)	1 (7,7)	0	1 (3,1)	0	0	0	
Todesfälle	3 (7,7)	0	0	0	1 (3,1)	0	0	0	

^a Belgien, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Italien, Litauen, Spanien

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ N = Patienten \ in \ der \ Population; \ (S)UE = (schwerwiegendes) \ unerwünschtes \ Ereignis; \ n = Patienten \ mit \ Ereignis/Messwert; \ HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR NIH Tabelle 14.3.1.1E [53]

Die Inzidenz in der GL-Population von mindestens einem UE war in allen Regionen (USA, EU/Ostmittelmeer und andere Länder) vergleichbar. SUEs der GL-Population wurden in den USA zu 38,5 %, in der Region EU/Ostmittelmeer zu 23,1 % und in den anderen Ländern zu 33,3 % berichtet. Alle 3 Todesfälle traten bei Patienten in der Region USA auf und konnten nicht auf einen Zusammenhang mit Metreleptin zurückgeführt werden.

^b Türkei, Albanien, Israel, Serbien

^c Argentinien, Kanada, Indien, Madagascar, Pakistan, Peru, Saudi-Arabien

In der PL-Patientenpopulation traten UEs und SUEs am häufigsten in der USA (UE: 93,8 %; SUE: 25,0 %) sowie in anderen Ländern auf (UE: 66,7 %; SUE: 33,3 %). Der berichtete Todesfall in der PL-Population trat ebenfalls wie in der GL-Population in den USA auf und konnte nicht auf die Behandlung mit Metreleptin zurückgeführt werden.

Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Studie FHA101

Wirksamkeitsendpunkte – LD-Typ (AGL, CGL, FPLD, APL) und Alter

In den nachfolgenden Tabellen werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Studie FHA101 dargestellt. Es wurde der Einfluss des LD-Typs sowie des Alters auf das Ansprechen auf Metreleptin untersucht.

Tabelle 4-70: Subgruppenanalyse für "Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12" aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen

Studie		FHA101						
Analysierte Population: FAS		G	L			:	PL	
]	HbA1c (%)	ŗ	Friglyceride (mmol/l)]	HbA1c (%)	,	Triglyceride ^b (mmol/l)
Subgruppe	N	MW (SD) Tatsächliche Veränderung zu Monat 12 [95 %-KI] p-Wert ^b	N	MW (SD) % Veränderung zu Monat 12 ^a [95 %-KI] p-Wert ^b	N	MW (SD) Tatsächliche Veränderung zu Monat 12 [95 %-KI] p-Wert ^b	N	MW (SD) % Veränderung zu Monat 12 ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
LD-Typ								
Angeborene/ Familiäre LD	0	k. A.	1	100,6 (k. A.) [k. A.; k. A.] k. A	24	-0,4 (1,54) [-1,0; 0,3] 0,254	24	13,1 (95,81) [-27,4; 53,5] 0,511
Erworbene LD	4	-1,4 (2,87) [-5,9; 3,2] 0,414	3	-77,5 (3,15) [-85,3; -69,6] < 0,001	2	-0,5 (0,78) [-7,4; 6,5] 0,563	2	-44,1 (29,43) [-308,6; 220,3] 0,280
Alter (Jahre)								
≥ 6 - < 12	2	-0,5 (0,40) [-4,1; 3,1] 0,319	2	-77,9 (4,31) [-116,6; -39,3] 0,025	0	k. A.	0	k. A.
≥ 12 - < 18	1	-5,5 (k. A) [k. A.; k. A.] k. A	1	-76,5 (k. A.) [k. A.; k. A.] k. A	0	k. A.	0	k. A.
≥ 18	2	0,3 (1,06) [-9,2; 9,9] 0,722	2	49,0 (72,92) [-606,1; 704,2] 0,516	26	-0,4 (1,49) [-1,0; 0,2] 0,210	26	8,7 (93,39) [-29,1; 46,4] 0,640

^a Die dargestellte prozentuale Veränderung berechnet sich aus der Summe der prozentualen Veränderung jedes einzelnen Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten.

Studie		FHA101						
Analysierte Population: FAS								
	HbA1c (%)		Triglyceride (mmol/l)		J	Triglyceride ^b (mmol/l)		
Subgruppe	N	MW (SD) Tatsächliche Veränderung zu Monat 12 [95 %-KI] p-Wert ^b	N	MW (SD) % Veränderung zu Monat 12a [95 %-KI] p-Wertb	N	MW (SD) Tatsächliche Veränderung zu Monat 12 [95 %-KI] p-Wert ^b	N	MW (SD) % Veränderung zu Monat 12a [95 %-KI] p-Wertb

^b p-Wert mittels Zweistichproben-t-Test

Als Imputationsmethode wurde WOCF verwendet. Diese Imputationsmethode berücksichtigt nur Ergebnisse die mindestens 6 Monate (180 Tage) nach Baseline gemessen wurden.

FAS = FullAnalysis GL = generalisierteLipodystrophie; Lipodystrophie; Set; PL = partielle HbA1c = glykosyliertehämoglobinspezifische A1c-Fraktion; N = Patienten in der Population; SD = Standard(Standardabweichung); MW = Mittelwert; Deviation KI = Konfidenzintervall; LD = Lipodystrophie; k. A. = keine Angabe; WOCF = Worst Observation Carried Forward

Quelle: CSR FHA101 Tabelle 14.2.1.2.2A, 14.2.1.3.2A [54]

Die Aussagekraft der Subgruppenanalyse der GL-Population ist aufgrund der geringen Patientenzahlen eingeschränkt.

In der PL-Population konnte sowohl bei der erworbenen Form der LD als auch bei der angeborenen Form der LD eine Abnahme des tatsächlichen HbA1c durch Gabe von Metreleptin festgestellt werden (angeborene PL: -0,4 %, 95 %-KI [-1,0; 0,3], p = 0,254; erworbene PL: -0,5 %, 95%-KI [-7,4; 6,5], p = 0,563). Eine prozentuale Abnahme des Triglyceridwertes zeigt sich nur bei der erworbenen Form der LD (erworbene PL: -44,1 %, 95%-KI [-308,6; 220,3], p = 0,280; angeborene PL: 13,1 %, 95 %-KI [-27,4; 53,5], p = 0,511).

In der PL-Population waren alle Patienten älter als 18 Jahre (26 Patienten). Bei diesen zeigt sich eine Abnahme des HbA1c (-0,4 %, 95 %-KI [-1,0; 0,2], p = 0,210), jedoch eine Zunahme des Triglyceridwertes (8,7 %, 95 %-KI [-29,1; 46,4], p = 0,640).

Sicherheit – LD-Typ

Tabelle 4-71: Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (LD-Typ) aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen

Studie		FHA	A101	
Analondon	G	L	P	L
Analysierte Population: SAS	AGL (N = 6)	CGL (N = 2)	APL (N = 2)	FPLD (N = 29)
Patienten mit mindesten	s einem UE, n (%)			
UEs	5 (83,3)	1 (50,0)	2 (66,7)	25 (86,2)
UEs im Zusammenhang mit Metreleptin	5 (83,3)	0	1 (33,3)	21 (72,4)
$UEs \ge Grad 3$	5 (83,3)	1 (50,0)	1 (33,3)	8 (27,6)
UEs ≥ Grad 3 im Zusammenhang mit Metreleptin	0	0	0	2 (6,9)
SUEs	5 (83,3)	1 (50,0)	1 (33,3)	9 (31,0)
SUEs im Zusammenhang mit Metreleptin	0	0	0	1 (3,4)
Therapieabbruch aufgrund von UEs	1 (16,7)	0	1 (33,3)	2 (6,9)
Todesfälle	1 (16,7)	0	1 (33,3)	0

Für einen Patienten der GL-Population fehlt die Angabe des Lipodystrophie-Typs.

SAS = Safety Analysis Set; GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie; AGL = Acquired Generalized Lipodystrophy (Erworbene generalisierte Lipodystrophie); N = Patienten in der Population; CGL = Congenital Generalized Lipodystrophy (Kongenitale generalisierte Lipodystrophie); APL = Acquired Partial Lipodystrophy (Erworbene partielle Lipodystrophie); FPLD = Familial Partial Lipodystrophy (Familiäre partielle Lipodystrophie); (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; n = Patienten mit Ereignis/Messwert; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion

Quelle: CSR FHA101 Tabelle 14.3.1.1B, 14.3.1.23B [54]

In der GL-Population traten UEs und SUEs vermehrt bei AGL-Patienten auf. Die Aussagekraft ist aufgrund der geringen Patientenzahl bei AGL- und CGL-Patienten jedoch äußerst gering. In der PL-Population trat bei 86,2 % der FPLD-Patienten mindestens ein UE auf. Bei den APL-Patienten ist die Aussagekraft aufgrund der geringen Patientenzahl (N = 2) eingeschränkt. Es erlitten 8 FPLD-Patienten (27,6 %) UEs \geq Grad 3 und 9 FPLD-Patienten (31,0 %) SUEs. Therapieabbrüche aufgrund von UEs traten bei 2 FPLD-Patienten (6,9 %) auf. Ein Todesfall trat bei einem APL-Patienten auf, der nicht im Zusammenhang mit Metreleptin steht.

Sicherheit – Alter

Tabelle 4-72: Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Alter) aus der Studie FHA101 – weitere Untersuchungen

Studie			FHA10	1				
		GL						
Analysierte Population: SAS	≥ 6 - < 12 Jahre (N = 2)	≥ 12 – < 18 Jahre (N = 1)	< 18 Jahre (N = 3)	≥18 Jahre (N = 6)	≥ 18 Jahre (N = 32)			
Patienten mit mindest	ens einem UE, n	(%)						
UEs	2 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	4 (66,7)	27 (84,4)			
UEs im Zusammenhang mit Metreleptin	2 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	3 (50,0)	22 (68,8)			
UEs ≥ Grad 3	2 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	3 (50,0)	9 (28,1)			
UEs ≥ Grad 3 im Zusammenhang mit Metreleptin	0	0	0	0	2 (6,3)			
SUEs	2 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	3 (50,0)	10 (31,3)			
SUEs im Zusammenhang mit Metreleptin	0	0	0	0	1 (3,1)			
Therapieabbruch aufgrund von UEs	0	0	0	1 (16,7)	3 (9,4)			
Todesfälle	0	0	0	1 (16,7)	1 (3,1)			

 $SAS = Safety \ Analysis \ Set; \ GL = generalisierte \ Lipodystrophie; \ PL = partielle \ Lipodystrophie; \ N = Patienten in der Population; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; n = Patienten mit Ereignis/Messwert; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion$

Quelle: CSR FHA101 Tabelle 14.3.1.1C [54]

Sowohl in der GL- als auch in der PL-Population war der größte Anteil der Patienten älter als 18 Jahre. In der PL-Population waren alle Patienten \geq 18 Jahre. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der jeweiligen Altersgruppe ist die Aussagekraft äußerst eingeschränkt. Bei 27 PL-Patienten (84,4 %) \geq 18 Jahre trat mindestens ein UE auf, es erlitten 9 PL-Patienten (28,1 %) UEs \geq Grad 3 und 10 PL-Patienten (31,1 %) ein SUEs. Therapieabbrüche aufgrund von UEs traten bei 3 PL-Patienten (9,4 %). Ein Todesfall trat bei einem PL-Patienten auf, der nicht im Zusammenhang mit Metreleptin steht.

4.3.2.3.3.8 Ergebnisse aus NCT01679197 – weitere Untersuchungen

Über die Recherche in Studienregistern wurde die Studie NCT01679197 als relevant identifiziert. Die auf clinicaltrials.gov veröffentlichten Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt [13].

Das Ziel dieser einarmigen Interventionsstudie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Metreleptin auf die mit LD assoziierte Lebersteatose. Eine Lebersteatose ist eine Folgekomplikation der LD, die in einer Leberzirrhose münden kann. Die Folgekomplikationen der LD führen zu einer Veränderung des Gesundheitszustandes, weshalb sie patientenrelevant sind. Dieses wurde ebenfalls im G-BA Beratungsgespräch bestätigt [14].

Der primäre Endpunkt war die Bewertung der Leberschädigung mittels Biopsie, aus deren Ergebnis sich auf den Schweregrad der Fettleberkrankheit schließen lässt. Zusätzlich wurden als sekundäre Endpunkte die Leberwerte AST und ALT sowie Lipidspiegel und Glucosewerte bestimmt und das Körpergewicht beobachtet.

Tabelle 4-73: Übersicht der erhobenen Endpunkte sowie Operationalisierungen aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Operationalisierung	Ergebnis
Leber-Histopathologie (primär)	Primärergebnis war der Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)-Score, der histopathologisch aus Leberbiopsien ermittelt wurde. Die Biopsien wurden zu Studienbeginn (Baseline) und am Ende des Jahres (Monat 12) genommen. Die histologischen Merkmale von NAFLD/NASH wurden anhand des validierten NASH-CRN (NASH Clinical Research Network) Bewertungssystems mit den folgenden 4 Subskalen semiquantitativ ausgewertet: - Steatosis (0 – 3) - Lobuläre Entzündung (0 – 3) - Hepatozelluläres Aufblähen (0 – 2) - Fibrose (0 – 4), welche semiquantitativ ausgewertet wird Der gesamte Skalenbereich reicht von 0 bis 12. Der Wert 0 steht für keine Merkmale einer Fettleberkrankheit. Der Wert 12 steht für	Tabelle 4-84
Leberfett (sekundär)	den höchsten Schweregrad einer Fettleberkrankheit. Lebervolumen und Leberfett aller Patienten wurde zu Studienbeginn mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und MR-Spektroskopie bestimmt. Durch die Kombination von outphase und in-phase MRT in unterschiedlichen Anregungswinkeln und Echozeiten können die Effekte der Relaxationszeit abgezogen werden, um einen quantitativen intra-hepatischen (und von anderen Organen) fraktionierten Fettgehalt der Leber zu erhalten.	Tabelle 4-76
Leberfunktionstest (sekundär)	AST und ALT werden als Leberfunktionstests gemessen.	Tabelle 4-84
Lipide (sekundär)	Das Lipidprofil (nüchtern) beinhaltet Cholesterol, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin.	Tabelle 4-78
Glucose (sekundär)	Der Glucosewert wurde nüchtern bestimmt.	Tabelle 4-79
Körpergewicht (sekundär)	Keine weiteren Angaben	Tabelle 4-80

Endpunkt	Operationalisierung	Ergebnis				
NASH = Non-Alcoholic Steatohepatitis (nicht-alkoholinduzierte Fettleber); NAFLD = Non-Alcoholic Fatty						
Liver Disease (nicht-a	lkoholinduzierte Fettlebererkrankung); NASH-CRN = NASH Cl	inical Research				
Network; MRT = Magne	etresonanztomographie; AST = Aspartat-Amino-Transferase; ALT =	= Alanin-Amino-				
Transferase; HDL = High	h Density Lipoprotein; LDL = Low Density Lipoprotein					

Eingeschlossen und analysiert wurden 23 Patienten ≥ 5 Jahre mit GL oder PL und einer bestehenden nicht-alkoholinduzierten Fettleber.

Tabelle 4-74: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen

Studien- population	Alter (in Jahren; n [%])			Geschlecht (n [%])		Nationalität/Ethnizität (n)		
(N)	≤ 18	18 – 65	≥ 65	MW (SD)	Weiblich	Männlich	Kaukasier	Afro- Amerikaner
23	3 (13%)	20 (87 %)	0 (0 %)	42,35 (15,82 %)	18 (78,3%)	5 (21,7%)	22	1

N = Patienten in der Population; n = Patienten mit Ereignis/Messwert MW = Mittelwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-75: Ergebnisse der "Leber-Histopathologie bis Monat 12" aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen

Studie	NCT01679197
Analysierte Population	Metreleptin (n = 23)
Baseline, n MW (SD) [Einheiten auf der NASH-Skala]	23 6 (2)
Monat 12, n MW (SD) [Einheiten auf der NASH-Skala]	19 5 (2)

n = Patienten mit Ereignis/Messwert; MW = Mittelwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); NASH = Non-Alcoholic Steatohepatitis (nicht-alkoholinduzierte Fettleber)

Tabelle 4-76: Ergebnisse der "Veränderung des Leberfetts bis Monat 12" aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen

Studie	NCT01679197		
Analysierte Population	Metreleptin (n = 23)		
Baseline, n MW (SD) [Leberfett %]	23 19,19 (11,11)		
Monat 12, n MW (SD) [Leberfett %]	19 13,47 (9,02)		
n = Patienten mit Ereignis/Messwert; MW = Mittelwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung)			

Tabelle 4-77: Ergebnisse der "Veränderung der Leberfunktion bis Monat 12" aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen

C4J.	NCT01679197			
Studie	Leberfunktion AST	Leberfunktion ALT		
Analysierte Population	Metreleptin (n = 23)			
Baseline, n MW (SD) [Leberfunktionstest IU/l]	23 41,52 (27,46)	23 53,22 (37,03)		
Monat 12, n MW (SD) [Leberfunktionstest IU/l]	19 30,37 (14,04)	19 36 (22,84)		

AST = Aspartat-Amino-Transferase; ALT = Alanin-Amino-Transferase; n = Patienten mit Ereignis/Messwert; MW = Mittelwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-78: Ergebnisse der "Veränderung der Nüchternlipide bis Monat 12" aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen

Studie	NCT01679197				
Analysierte Population	Metreleptin (n = 23)				
Nüchternlipide	Cholesterol gesamt	Triglyceride	HDL-Cholesterin	LDL-Cholesterin	
Baseline, n MW (SD) [mg/dl]	23 256,91 (136,87)	23 1057,48 (1744,89)	23 35,83 (11,01)	23 95,39 (48,30)	
Monat 12, n MW (SD) [mg/dl]	19 189,11 (64,73)	19 478,47 (790,85)	19 33,42 (6,41)	19 95,95 (32,64)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	NCT01679197
	Ereignis/Messwert; HDL = High Density Lipoprotein; LDL = Low Density Lipoprotein; SD = Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-79: Ergebnisse der "Veränderung der Nüchternglucose bis Monat 12" aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen

Studie	NCT01679197	
Analysierte Population	Metreleptin (n = 23)	
Baseline, n MW (SD) [Nüchternglucose, mg/dl]	23 178,91 (82,36)	
Monat 12, n MW (SD) [Nüchternglucose, mg/dl]	19 163,53 (66,79)	
n = Patienten mit Ereignis/Messwert; MW = Mittelwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung)		

Tabelle 4-80: Ergebnisse der "Veränderung des Körpergewichts bis Monat 12" aus der Studie NCT01679197 – weitere Untersuchungen

Studie	NCT01679197
Analysierte Population	Metreleptin (n = 23)
Baseline, n MW (SD) [Körpergewicht, kg]	23 77,2 (21,4)
Monat 12, n MW (SD) [Körpergewicht, kg]	19 75,0 (23,1)
n = Patienten mit Ereignis/Messwe	ert; MW = Mittelwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung)

Die Ergebnisse zeigen, dass bei den untersuchten Patienten unter Metreleptin die Einheiten auf der NASH-Skala im Mittel um einen Skalenpunkt gesunken sind. Zusätzlich waren eine Reduktion des Leberfetts und eine Senkung der ALT- und AST-Werte zu beobachten. Die Werte für Lipide und Glucose im nüchternen Zustand waren ebenfalls unter der Metreleptin-Behandlung gesunken.

4.3.2.3.3.9 Ergebnisse aus NIH-Follow-up – weitere Untersuchungen

Die Patienten, die an den NIH-Studien teilnahmen, wurden in einer Nachbeobachtungsstudie untersucht, welche als NIH-Follow-up bezeichnet wird. Die Auswertung liegt unter dem Titel "Technical Report: Morbidity and Mortality Outcomes in Patients with Lipodystrophy Receiving Leptin Replacement Therapy: a Longitudinal Medical Chart Review Study" vor [11] und wird im Folgenden zusammengefasst.

Methoden

Die Studie kombiniert Daten aus den NIH-Studien, Krankenakten sowie Labor- und Medikationsdaten, um den Patienten der NIH-Studien ein verlängertes Follow-up zu ermöglichen. Die Daten wurden zu Analysezwecken erfasst und durch Prüfer des NIH beurteilt. In die Organsystemprofile sind Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse und Herz eingeschlossen. Es wurden außerdem organspezifische Messgrößen genutzt, um die Verbesserungen durch die Gabe von Metreleptin beurteilen zu können.

Ergebnisse

Insgesamt haben 112 Patienten an der Studie teilgenommen. Die Patienten in dieser Studie zeigten eine Reihe von klinischen Anzeichen und Symptomen, die mit Lipodystrophie assoziiert werden, darunter Schädigungen der Leber (94 %), Hyperphagie (79 %), physische Beeinträchtigungen (77 %) und erhöhte Proteinexkretion (75 %). Bei mehr als der Hälfte der Patienten trat eine Verbesserung der Symptome nach der Leptin-Ersatztherapie mit Metreleptin auf. Jedoch zeigte eine kleine Anzahl der Patienten während des Behandlungsverlaufs diverse neu auftretende Lipodystrophie-Charakteristika, welche zu Baseline noch nicht vorlagen. In Jahr 1 nach Metreleptin erfuhr die Mehrheit der Patienten mit Komplikationen zu Baseline eine Verbesserung von Diabetes (79,5 %), Hypertriglyceridämie (88,8 %) und Hypertonie (98,4 %). Am 18.12.2017 (Cut-Off-Datum für die Daten des vorliegenden Berichts) waren noch 83,9 % der Patienten am Leben. Anhand einer Kaplan-Meier-Analyse der verstorbenen Patienten kann der Zeitraum von Beginn der Behandlung mit Metreleptin bis zum Tod auf 15,4 Jahre beziffert werden.

Fazit

Die Ergebnisse zeigen die Belastung, die mit Lipodystrophie vor der Leptin-Ersatztherapie mit Metreleptin einhergeht und stellen eine verlängerte Nachbeobachtungszeit dar, um den Effekt der Behandlung im Laufe der Zeit ableiten zu können. Patienten mit Lipodystrophie leiden unter mehreren Begleiterkrankungen und nehmen eine hohe Medikationslast auf sich, um diesen Komorbiditäten entgegenzuwirken. Nach der Einführung der Leptin-Ersatztherapie trat bei vielen Patienten eine Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptome ein, die während des gesamten Beobachtungszeitraums andauert.

4.3.2.3.3.10 Ergebnisse aus Vergleich NIH-Follow-up und der Natural History Kohorte – weitere Untersuchungen

Die Ergebnisse des NIH-Follow-up wurden in einer weiteren Analyse mit Ergebnissen einer Kohorte verglichen, die den natürlichen Krankheitsverlauf beschreibt. Die Auswertung liegt unter dem Titel "Technical Report: Effect of Leptin Replacement Therapy on Survival and Disease Progression in Generalized and Partial Lipodystrophy" vor [12] und wird im Folgenden kurz zusammengefasst.

Methoden

Die Studie basiert auf den Daten von 103 Patienten, die mit der Leptin-Ersatztherapie Metreleptin behandelt wurden. Diese werden mit unbehandelten Patienten (n = 203) gematcht und zur Abschätzung des durchschnittlichen Behandlungseffekts von Metreleptin bezogen auf die Mortalität und den Krankheitsverlauf verglichen. Da die zwei in der Studie eingeschlossenen Patientenkohorten aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns und Patientencharakteristika nicht direkt miteinander vergleichbar sind, wird ein Matching-Algorithmus angewendet. Dieser vergleicht jeweils einen behandelten mit einem unbehandelten Patienten zu dem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs, an dem die Patienten am meisten Übereinstimmungen aufweisen. Zur Bewertung der Unterschiede der zwei Studienkohorten hinsichtlich Mortalität und Krankheitsverlauf sowie zur Abschätzung des durchschnittlichen Behandlungseffekts von Metreleptin werden das Cox-proportional Hazard Modell und eine Kaplan-Meier Analyse angewendet. Es werden außerdem mehrere Sensitivitätsanalysen zur Bewertung der Auswirkung der Studienannahmen sowie der Robustheit der Ergebnisse zu den Baseline-Werten durchgeführt.

Ergebnisse

Vor dem Matching konnten zwischen den zwei Studienkohorten in acht betrachteten Parametern signifikante Unterschiede identifiziert werden. Nach dem Matching konnten lediglich signifikante Unterschiede zwischen den Studienkohorten bezüglich der Pankreatitis-Raten festgestellt werden.

Die Ergebnisse des Baseline-Cox-Modells zur Mortalität deuten darauf hin, dass durch die Leptin-Ersatztherapie mit Metreleptin das Risiko der Mortalität um 71,9 % abnimmt (HR = 0,281; p=0,017). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der behandelten und unbehandelten Kohorte unterstützen dieses Ergebnis (Abbildung 4-7).

Das Modell lässt außerdem erkennen, dass durch die Diagnose der generalisierten Lipodystrophie das Sterberisiko deutlich zunimmt (HR = 4,706; p = 0,033).

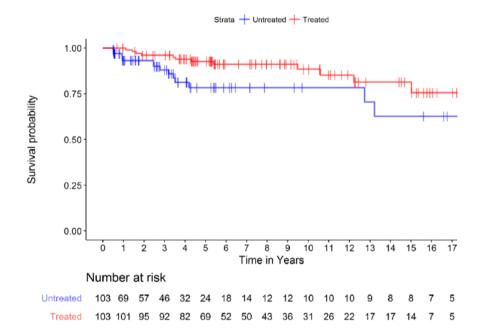


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit Metreleptin und entsprechend gematchter, unbehandelter Patienten

Die Ergebnisse des Baseline Cox Modells zum Krankheitsverlauf zeigen, dass durch die Leptin-Ersatztherapie mit Metreleptin neben einer Abnahme des Risikos der Krankheitsprogression von zwei auf drei Anomalien von 53.7% (HR = 0.463; p = 0.009) ebenfalls eine Risikoabnahme in Bezug auf das Fortschreiten der Erkrankung von drei auf vier Anomalien von 55,7 % (HR = 0,443; p = 0,007) erreicht wird. Jedoch ist die Risikoabnahme der Krankheitsprogression von ein auf zwei Anomalien nicht statistisch signifikant (HR = 0,695; p = 0.547).

Eine Reihe von Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Ergebnisse gegenüber den ins Studiendesign integrierten Parametern nicht sensitiv sind. Dies beinhaltet die Parameter des Matching-Algorithmus, Patienten-Einschlusssowie Ausschlusskriterien, die Gruppierungsmethodik für Organanomalien und den Umgang mit fehlenden Werten.

Fazit

Die Leptin-Ersatztherapie mit Metreleptin steht in Zusammenhang mit einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos sowie des Risikos der Krankheitsprogression bei Patienten mit Lipodystrophie. Die Abnahme des Sterberisikos lag bei über 70 %, während sich das Risiko des Fortschreitens der Organschädigungen von zwei zu drei Organen bzw. von drei zu vier Organen jeweils um über 50 % verringerte. Diese Ergebnisse unterstützen die Aussagen zum Behandlungserfolg von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie und führen zu der Annahme, dass Patienten einen erheblichen Nutzen durch ein reduziertes Risiko der Mortalität sowie der Krankheitsprogression erhalten.

Limitationen

Die präsentierten Ergebnisse beruhen auf Annahmen, die aufgrund von fehlenden Werten gemacht wurden. Außerdem basieren die berichteten Behandlungseffekte auf Beobachtungsdaten. Somit können weitere Einflüsse von nicht betrachteten Parametern nicht ausgeschlossen werden.

4.3.2.3.3.11 Ergebnisse aus publizierter Literatur – weitere Untersuchungen

Als publizierte Evidenz werden die Studien, die durch die systematische Literaturrecherche identifiziert wurden, jedoch nicht dem klinischen Studienprogramm von Aegerion zuzuordnen sind, beschreibend in das Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Metreleptin aufgenommen.

Bei der Studie von Araujo-Vilar *et al.* 2015 handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung zur Wirksamkeit von Metreleptin bei der Verbesserung von Glucosemetabolismus, Lipidspiegeln und Lebersteatose bei Patienten mit LD [15]. Insgesamt wurden 9 Patienten eingeschlossen, sechs davon waren Kinder unter 9 Jahren. An einer angeborenen generalisierten LD litten 7 Patienten, 1 Patient hatte eine familiäre erworbene LD und ein weiterer hatte die Diagnose Progeroid-Syndrom. Alle Patienten verabreichten sich Metreleptin subkutan selbst mit einer Dosierung von 0,05 – 0,24 mg/kg täglich. Die Behandlungszeit reichte von 9 Monaten bis hin zu 5 Jahren. Die folgenden Endpunkte wurden zu Studienbeginn und alle 6 Monate erhoben:

- Plasmaglucosespiegel
- HbA1c
- Plasmainsulin und -leptin
- Leberwerte

Für alle Patienten bis auf denjenigen mit familiärer erworbener LD zeigte sich unter Metreleptin eine Verbesserung des HbA1c von 10,4 % auf 7,1 % (p = 0,05). Die Triglyceridspiegel reduzierten sich im Mittel um 76 % und die Leberwerte um 65 %. Im Hinblick auf die Tatsache, dass alle Patienten mit angeborener generalisierter LD zu Studienbeginn an einer Lebersteatose litten, ist die Reduktion der Enzyme ALT und AST nach 3 Monaten um 30 % und nach 6 Monaten um 74 % bzw. 61 % eine deutliche Verbesserung. Es wurden keine relevanten Nebenwirkungen berichtet – selbst bei einer Behandlung über 5 Jahre bei 4 Patienten.

Die Publikation von Rodriguez *et al.* 2014 basiert auf einer systematischen Recherche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE und der Cochrane Library [16]. Es wurde nach Studien gesucht, die den Effekt einer Leptin-Ersatztherapie auf metabolische und Leber-spezifische Endpunkte bei Patienten mit Lipodystrophie Syndromen untersuchen, um eine Meta-Analyse

durchzuführen. Eingeschlossen wurden 12 Studien, die Daten von insgesamt 226 Patienten berichteten. In der Meta-Analyse zeigte sich unter der Leptin-Ersatztherapie eine statistisch signifikante Reduktion der Glucosespiegel (standardisierte Mittelwert-Differenz [SMD] = 0,75; 95 %-KI [0,36; 1,13]; p = 0,0001), des HbA1c (SMD = 0,49; 95 %-KI [0,17; 0,81]; p = 0,003) sowie der Triglyceride (SMD = 1,00; 95 %-KI [0,69; 1,31]; p < 0,0001). Auch das Lebervolumen war unter Leptin-Ersatztherapie statistisch signifikant vermindert (SMD = 1,06; 95 %-KI [0,51; 1,61]; p = 0,0002) und der AST-Wert sank ebenfalls (SMD = 0,41; 95 %-KI [0,10; 0,73]; p = 0,01).

Schlögl *et al.* 2016 untersuchten die Langzeiteffekte von Metreleptin bei 9 Patienten mit LD bezüglich einer Normalisierung des Essverhaltens – speziell Hunger und Sättigungsgefühl [17]. Dazu wurden mittels Magnetresonanztomographie Verbindungen der Gehirnareale, die mit dem Essverhalten assoziiert sind, im Ruhezustand untersucht und Verhaltenstests durchgeführt. Außerdem füllten die Patienten Fragebögen zu definierten Zeiten vor und nach einer Mahlzeit aus. Die Daten wurden zu Studienbeginn und nach Woche 1, 4, 12, 26 und 52 der Metreleptin-Behandlung erhoben. Die Gehirnaktivität in den drei Bereichen Hypothalamus, Gyrus temporalis superior und medialer Präfrontal-Cortex stieg unter Metreleptin signifikant an. Anhand von Verhaltenstests konnte eine signifikante Abnahme des wahrgenommenen Hungergefühls und der Wichtigkeit bzw. der Frequenz des Essens festgestellt werden. Unter Metreleptin wurden Bilder mit Lebensmitteln von den Patienten zudem signifikant seltener positiv bewertet. Die Autoren schlussfolgern, dass die Substitution von Leptin einhergeht mit hedonischen und homöostatischen Langzeitveränderungen des zentralen Nervensystems.

Die offene Studie von Simha et al. 2012 vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Metreleptin bei zwei Patientengruppen mit unterschiedlichen Leptinspiegeln bei familiärer partieller LD [18]. Insgesamt 24 Patienten – alles Frauen – wurden auf die beiden parallelen Gruppen MH (Moderate Hypoleptinämie = 7. - 20. Perzentile) und SH Hypoleptinämie = Serumleptin < 7. Perzentile des Normwerts) nach ihren Leptinspiegeln verteilt. In der MH-Gruppe (10 Patienten) lag der mittlere Leptinspiegel bei 5.3 ± 1.0 ng/ml und in der SH-Gruppe (14 Patienten) lag dieser bei 1,9 ± 1,1 ng/ml. Die Dosierung von Metreleptin betrug für alle Patienten 0,08 mg/kg täglich in 2 Injektionen über einen Zeitraum von 6 Monaten. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Triglyceridspiegel gemessen. In beiden Gruppen waren die medianen Triglyceridspiegel unter Metreleptin signifikant gesunken, in der MH-Gruppe von 423 auf 339 mg/dl (p = 0,02) und in der SH-Gruppe von 228 auf 183 mg/dl (p = 0,04). Der Fettgehalt der Leber wurde als Maß für die Veränderung der Lebersteatose gemessen und sank innerhalb von 6 Monaten von 8,8 % auf 4,9 % in der SH-Gruppe und von 23,7 % auf 9,2 % in der MH-Gruppe. In beiden Gruppen war eine Reduktion des Körpergewichts sowie ein Verlust von Körperfett zu verzeichnen. Die Spiegel von Glucose, Insulin und HbA1c sowie die Glucosetoleranz veränderten sich nicht. In der SH-Gruppe verbesserte sich der K-Wert des Insulintoleranztests leicht von 0,98 % auf 1,24 % (p = 0,01), in der MH-Gruppe hingegen nicht (1,1 % auf 1,27 %; p = 0,4).

Aus den Ergebnissen schließen die Autoren, dass die Metreleptin-Therapie in beiden Gruppen der familiären partiellen LD gleich effektiv ist.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien sowie der ergänzend vorgelegten Daten zum Wirkstoff Metreleptin zeigen insgesamt bedeutsame patientenrelevante, therapeutisch positive Effekte für Patienten mit LD. Als Basis der Bewertung des Zusatznutzens dient die bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vorgelegte Studie NIH 991265/20010769 als primäre Datenquelle (Tabelle 4-81). Die Daten der Studie FHA101 wurden sowohl bei der EMA als auch im vorgelegten Dossier unterstützend herangezogen. Zusätzlich wird weitere Evidenz aus Nachbeobachtunguntersuchungen am National Institute of Health (NIH) und einem Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe vorgelegt. Aus systematischen Recherchen identifizierte Ergebnisse für eine Metreleptin-Behandlung bei bestehender LD werden ebenfalls ergänzend dargestellt.

Die Behandlung mit Metreleptin führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des HbA1c nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline für GL- und PL- der Studie NIH 991265/20010769. Bei GL-Patienten reduziert sich der Mittelwert des HbA1c um -2,2 % (95 %-KI [-2,7; -1,6]; p < 0,001). Bei PL-Patienten betrug die Reduktion -0,6 % (95 %-KI [-1,0; -0,2]; p = 0,005).

Es zeigt sich außerdem eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Triglyceride für GL-Patienten in den NIH-Studie (-32,1 %;95 %-KI [-51,0; -13,2]; p=0,001). In der PL-Population zeigt sich eine nicht statistisch signifikante Zunahme des Triglyceridspiegels von 11,3 % (95 %-KI [-55,8; 78,4]; p=0,734). Diese Zunahme ist durch einen Patienten zu erklären, der eine > 1 000 % Zunahme des Triglyceridspiegels aufweist. Die Veränderung des Triglyceridspiegels zeigt nach Ausschluss des Ausreißers in der PL-Population, eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung mit einem ähnlichen Ausmaß wie in der GL-Population mit einer Reduktion um -20,8 % (95 %-KI [-37,1; -4,6]; p=0,013).

Die Veränderung des Blutzuckerspiegels von Baseline bis Monat 12 in der Studie NIH 991265/20010769 zeigt, dass sowohl in der GL- als auch in der PL-Population eine signifikante Reduktion des Blutzuckerspiegels um -19,7 % (95 -KI [-29,4; -10,0]; p < 0,001) bzw. um -6,1 % (95 %-KI [-16,0; 3,8]; p = 0,219) erreicht wurde.

Um die Folgeschäden der metabolischen Entgleisungen im Krankheitsbild der LD zu reduzieren und somit den Gesundheitszustand des Patienten zu verbessern sowie der Mortalität aufgrund von Organschäden vorzubeugen, sind Veränderungen des HbA1c, der Triglyceride und des Blutzuckers patientenrelevant [1]. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes wird

als patientenrelevanter therapeutischer Effekt in § 2 Satz 3 der AM-NutzenV gewertet [9]. Dies spiegelt sich auch in der Definition des klinischen Ansprechens der Metreleptin-Therapie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wider, so sind hier eine HbA1c-Reduktion von mindestens 0,5 % und/oder eine 15%ige Reduktion der Triglyceride angegeben [2].

Die Behandlung mit Metreleptin zeigt in der Studie FHA101 ebenfalls eine Verbesserung des HbA1c nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline sowohl in der GL- als auch in der PL-Population (GL-Population: -1,2 % (95 %-KI [-4,3; 2,0]); p = 0,360; PL-Population: -0,4 % (95 %-KI [-1,0; 0,2]); p = 0,210). Der Triglyceridspiegel zeigt sowohl bei GL- als auch bei PL-Patienten eine Veränderung von Baseline zu Monat 12: Bei den GL-Patienten reduziert sich der Triglyceridspiegel um -26,9 % (95 %-KI [-124,1; 70,4]; p = 0,486), in der PL-Population zeigt sich eine Zunahme der Triglyceride um 8,7 % (95 %-KI [-29,1; 46,4]; p = 0,640). Von Baseline bis Monat 12 wurde ebenfalls eine Veränderung des Blutzuckerspiegels in der GL- und der PL-Population erreicht (GL-Population: -7,3 % (95 %-KI [-63,6; 49,1]; p = 0,754; PL-Population: 13,9 % (95 %-KI [-13,4; 41,3]; p = 0,304). In der Studie FHA101 zeigen die erfassten Endpunkte keine statistische Signifikanz aufgrund der geringen Patientenzahl.

In der Auswertung der PL-Subgruppe der NIH 991265/20010769 Studie, die nach metabolischen Kriterien eine schwerere Ausprägung der Erkrankung hatten, zeigt sich ebenfalls die statistisch signifikante klinisch relevante Verbesserung des HbA1c nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline (-0,9 %; 95 %-KI [-1,4; -0,4]; p < 0,001). In dieser Subgruppe der NIH-Studie zeigt sich eine nicht statistisch signifikante Zunahme des Triglyceridspiegels von 5,7 % (95 %-KI [-83,5; 94,9]; p = 0,897) Diese Zunahme ist durch einen Patienten zu erklären, der eine > 1 000% ige Zunahme des Triglyceridspiegels aufweist. Nach Ausschluss dieses Patienten war eine statistisch signifikante Reduktion der Triglyceride um -37,4 %; 95 %-KI [-49,6; 25,2]; p < 0,001) zu verzeichnen. Die Ergebnisse der PL-Subgruppe zeigen ebenfalls eine signifikante Reduktion des Blutzuckerspiegels als prozentuale Veränderung um 13,2 % (95 %-KI [24,4; -1,9]; p = 0,023). In der Studie FHA101 waren die Veränderungen beim HbA1c, den Triglyceriden und dem Blutzucker in der PL-Subgruppe aufgrund der geringen Patientenzahl nicht statistisch signifikant.

Das Sicherheitsprofil von Metreleptin wird von der EMA als akzeptabel eingestuft [10]. In der Auswertung der Studie NIH 991265/20010769 wurden insgesamt 4 Todesfälle berichtet, 3 in der GL-Population (4,5 %) und einer in der PL-Population (2,4 %). In der Studie FHA101 verstarben 2 Patienten, eine Patientin mit GL (11,1 %) und eine Patientin mit PL (3,1 %). Die aufgetretenen Todesfälle stehen in keinem Zusammenhang mit der Metreleptin-Therapie. In der NIH-Studie trat bei 59 GL-Patienten (89,4 %) und bei 35 PL-Patienten (85,4 %) mindestens ein UE auf. In der Studie FHA101 trat bei 7 (77,8 %) der GL-Patienten und bei 27 Patienten (84,4 %) der PL-Population mindestens ein UE auf. Besonders häufig, d. h. bei ≥ 10 % der GL-PL-Patienten. Gewichtsabnahme, und/oder der wurden abdominale Schmerzen. Hypoglykämie, Übelkeit, verminderter Appetit sowie Kopfschmerzen beobachtet Diese aufgetretenen UEs sind auf die pharmakologische Wirkung von Metreleptin zurückzuführen.

Aus Sicht der EMA waren immunogene Ereignisse, Hypoglykämien, T-Zell-Lymphome und Reaktionen an der Injektionsstelle von besonderem Interesse, wobei die Ereignisrate insgesamt niedrig war [10].

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Zulassungsstudien

Dimension	Ergebnis GL gesamt	Ergebnis PL gesamt
Endpunkt		
Mortalität: Todesfälle, n/N (%)		
NIH 991265/20010769	3/66 (4,5)	1/41 (2,4)
FHA101	1/9 (11,1)	1/32 (3,1)
Morbidität: Tatsächliche Veränderun (%), n/N; MW (SD); [95 %-KI]; p-W		uale Veränderung der Triglyceride ^a
NIH 991265/20010769	HbA1c: 59/62 -2,2 (2,15) [-2,7; -1,6] < 0,001 Triglyceride: 57/62 -32,1 (71,28) [-51,0; -13,2] 0,001	HbA1c: 37/40 -0,6 (1,21) [-1,0; 0,2] 0,005 Triglyceride: 37/40 11,3 (201,21) [-55,8; 78,4] 0,734 Triglyceride (ohne Ausreißer): 36/39 -20,8 (47,93) [-31,1; -4,6] 0,013
FHA101	HbA1c: 5/9 -1,2 (2,53) [-4,3; 2,0] 0,360 Triglyceride: 5/9 -26,9 (78,32) [-124,1; 70,4] 0,486	HbA1c: 26/29 -0,4 (1,49) [-1,0; 0,2] 0,210 Triglyceride: 26/29 8,7 (93,39) [-29,1; 46,4] 0,640
Morbidität: Prozentuale Veränderung des Blutzuckers ^a (%), n/N; MW (SD); [95 %-KI]; p-Wert ^b		
NIH 991265/20010769	59/62 -19,7 (37,21) [-29,4; -10,0] < 0,001	37/40 -6,1 (29,59) [-16,0; 3,8] 0,219

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dimension	Ergebnis GL gesamt	Ergebnis PL gesamt
Endpunkt		
FHA101	6/9 -7,3 (53,71) [-63,6; 49,1] 0,754	27/29 13,9 (69,14) [-13,4; 41,3] 0,304
Sicherheit: UEs, n/N (%)		
NIH 991265/20010769	59/66 (89,4)	35/41 (85,4)
FHA101	7/9 (77,8)	27/32 (84,4)
Sicherheit: SUEs, n/N (%)		
NIH 991265/20010769	23/66 (34,8)	10/41 (24,4)
FHA101	6/9 (66,7)	10/32 (31,3)
Sicherheit: Therapieabbrüche aufgru	nd von UEs, n/N (%)	
NIH 991265/20010769	5/66 (7,6)	1/41 (2,4)
FHA101	1/9 (11,1)	1/32 (3,1)
 ^a Die dargestellte prozentuale Veränderung berechnet sich aus der Summe der prozentualen Veränderung jedes einzelnen Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten. ^b p-Wert mittels Zweistichproben-t-Test 		

GL = generalisierte Lipodystrophie; PL = partielle Lipodystrophie; n = Patienten mit Ereignis/Messwert; N = Patienten in der Population; HbA1c = glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; MW = Mittelwert; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); KI = Konfidenzintervall; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse der NIH-Follow-up Untersuchung zeigen, dass mit der Einführung der Leptin-Ersatztherapie bei LD-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptome eintrat, die während des gesamten Beobachtungszeitraums andauerte [11]. Nach einer einjährigen Behandlung mit Metreleptin erfuhr die Mehrheit der Patienten mit Komplikationen zu Baseline eine Verbesserung von Diabetes (79,5 %), Hypertriglyceridämie (88,8 %) und Hypertonie (98,4 %). Die Daten der NIH-Follow-up Untersuchung im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe zeigen, dass die Leptin-Ersatztherapie mit Metreleptin in Zusammenhang mit einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos sowie des Risikos der Krankheitsprogression bei Patienten mit Lipodystrophie steht. Die Abnahme des Sterberisikos lag bei über 70 %, während sich das Risiko des Fortschreitens der Organschädigungen von zwei zu drei Organen bzw. von drei zu vier Organen jeweils um über 50 % verringerte. Diese Ergebnisse unterstützen die Aussagen zum Behandlungserfolg von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie und führen zu der Annahme, dass Patienten einen erheblichen Nutzen durch ein reduziertes Risiko der Mortalität sowie der Krankheitsprogression erhalten [12].

Zusätzlich zu den Ergebnissen aus den zulassungsrelevanten Studien für Metreleptin konnten über die bibliografische Recherche und die Recherche in Studienregistern weitere relevante

veröffentlichte Daten zu dem Wirkstoff identifiziert werden. In einer einarmigen Interventionsstudie war die Wirksamkeit von Metreleptin auf die mit LD assoziierte Lebersteatose untersucht worden [13]. Eine Lebersteatose ist eine Folgekomplikation der LD, die in einer Leberzirrhose münden kann. Die Folgekomplikationen der LD führen zu einer Veränderung des Gesundheitszustandes, weshalb sie patientenrelevant sind. Dieses wurde ebenfalls im G-BA Beratungsgespräch bestätigt [14]. Die Ergebnisse von Leberbiopsien zeigten, dass bei Patienten unter Metreleptin die Leberschädigungen im Mittel um einen Skalenpunkt sanken, d. h. die Schädigung weniger ausgeprägt war. Zusätzlich waren eine Reduktion des Leberfetts und eine Senkung der ALT und AST zu beobachten. Die Werte für Lipide und Glucose im nüchternen Zustand waren ebenfalls unter der Metreleptin-Behandlung gesunken.

In den in der Recherche identifizierten Publikationen bestätigen sich die Ergebnisse der Zulassungsstudien von Metreleptin. So konnte die Untersuchung von Araujo-Vilar *et al.* 2015 eine klinisch relevante Verbesserung des HbA1c von 10,4 % auf 7,1 % (p = 0,05) sowie eine Reduktion der Triglyceridspiegel im Mittel um 76 % und die Leberwerte um 65 % unter Metreleptin zeigen [15]. Zusätzlich wurden keine relevanten Nebenwirkungen bei einer Behandlungszeit von bis zu 5 Jahren berichtet.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse von Rodriguez *et al.* unterstützen die metabolischen und Leber-spezifischen Verbesserungen für Patienten mit Lipodystrophie Syndromen [16]. Die Analyse basiert auf einer systematischen Recherche nach Studien, die den Effekt einer Leptin-Ersatztherapie auf metabolische und Leber-spezifische Endpunkte bei Patienten mit Lipodystrophie Syndromen untersuchen. Es wurden 12 Studien mit insgesamt 226 Patienten eingeschlossen. In der Meta-Analyse zeigte sich unter der Leptin-Ersatztherapie eine statistisch signifikante Reduktion der Glucosespiegel (standardisierte Mittelwert-Differenz [SMD] = 0,75; 95 %-KI [0,36; 1,13]; p = 0,0001), des HbA1c (SMD = 0,49; 95 %-KI [0,17; 0,81]; p = 0,0003) sowie der Triglyceride (SMD = 1,00; 95 %-KI [0,69; 1,31]; p < 0,0001). Auch das Lebervolumen war unter Leptin-Ersatztherapie statistisch signifikant vermindert (SMD = 1,06; 95 %-KI [0,51; 1,61]; p = 0,0002) und der AST-Wert sank ebenfalls (SMD = 0,41; 95 %-KI [0,10; 0,73]; p = 0,001).

Schlögl *et al.* 2016 kamen zu dem Ergebnis, dass die Substitution von Leptin einhergeht mit einem signifikanten Anstieg der Gehirnaktivität in den drei Bereichen Hypothalamus, Gyrus temporalis superior und medialer Präfrontal-Cortex sowie einer signifikanten Abnahme des wahrgenommenen Hungergefühls und der Wichtigkeit bzw. der Frequenz des Essens [17]. Damit tritt für LD-Patienten eine Verbesserung des oft starken Leidensdrucks [1] aufgrund der durch einen Leptinmangel bedingten Hyperphagie in Verbindung mit einem unstillbaren Hungergefühl ein.

Die offene Studie von Simha *et al.* 2012 vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Metreleptin bei zwei Patientengruppen mit unterschiedlichen Leptinspiegeln bei familiärer partieller LD [18]. In beiden Gruppen waren die medianen Triglyceridspiegel unter Metreleptin signifikant gesunken, in der MH-Gruppe (Moderate Hypoleptinämie) von 423 auf 339 mg/dl (p = 0.02) und in der SH-Gruppe (Severe Hypoleptinämie) von 228 auf 183 mg/dl (p = 0.04).

Der Fettgehalt der Leber sank innerhalb von 6 Monaten in beiden Gruppen. Der Fettgehalt der Leber wurde als Maß für die Veränderung der Lebersteatose gemessen und sank innerhalb von 6 Monaten von 8,8 % auf 4,9 % in der SH-Gruppe und von 23,7 % auf 9,2 % in der MH-Gruppe.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO sowie § 5 Abs. 6 VerfO ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise nicht notwendig.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Metreleptin ist nach Ansicht von Aegerion gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung [19] in Verbindung mit der Verfahrensordnung des G-BA [9] als "gering" einzustufen. Es zeigt sich über die Zulassungsstudien und die zusätzlich identifizierte Evidenz für die Metreleptin-Therapie hinweg ein durchgehend bedeutsamer patientenrelevanter, therapeutisch positiver Effekt für Patienten mit LD. Konkret lassen sich sowohl wirkungsspezifische als auch patientenrelevante Vorteile einer Metreleptin-Therapie beobachten.

Das Krankheitsbild der LD ist durch gravierende metabolische Komplikationen geprägt, die zu Organabnormalitäten der Leber, der Niere, des Pankreas und des Herzens führen. Die Ursache dafür sind erhöhte Triglyceridspiegel sowie Veränderungen des Blutzuckers. Im Durchschnitt treten die Organabnormalitäten 13,4 Jahre nach Diagnosestellung der LD auf [20-22]. Die Progression der Organabnormalitäten führt zu einer verringerten Lebenserwartung [23-26]. Die Folgeschäden wie akute Pankreatitis, Lebersteatose, Leberzirrhose sowie die Folgen der koronaren Herzkrankheit können im Rahmen von klinischen Studien bei einer so seltenen Erkrankung wie der LD nur schwer abgebildet werden. In der Leitlinie für klinische Studien in kleinen Patientenpopulationen ("Guideline on Clinical Trials in Small Populations" [CHMP/EWP/83561/2005]) wird darauf hingewiesen, dass es bei sehr seltenen Erkrankungen kaum möglich ist, eine ausreichende Patientenanzahl zu rekrutieren, um einen ausreichend gepowerten, statistisch signifikanten Effekt hinsichtlich eines Endpunktes zu erreichen [27]. Daher ist es notwendig - und in dieser Erkrankung aufgrund der Seltenheit und der schwerwiegenden Konsequenzen unerlässlich – andere Parameter wie z. B. "Veränderung des HbA1c bis Monat 12", "Veränderung Triglyceride bis Monat 12" und "Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12" zu erheben. Diese metabolischen Parameter werden in der klinischen Praxis zur Verlaufsbeurteilung der LD routinemäßig überwacht, da sie mit den Folgeschäden in unmittelbarem Zusammenhang stehen [28]. Somit sind diese Endpunkte im Krankheitsbild der LD patientenrelevant.

Die EMA bestätigt ebenfalls, dass die erfassten Endpunkte nicht nur klinisch, sondern auch für den Patienten relevant sind [10]. Dieses spiegelt sich auch in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wider, da hier das klinische Ansprechen der Metreleptin-Therapie als eine HbA1c-Reduktion von mindestens 0,5 % und/oder eine 15%ige Reduktion der Triglyceride definiert wird [2].

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

Das Sicherheitsprofil von Metreleptin wird von der EMA als akzeptabel eingestuft [10]. Die am häufigsten berichteten UEs waren auf die pharmakologische Wirkung von Metreleptin und die Komorbiditäten in der untersuchten Population zurückzuführen [10]. Somit entsteht kein Schaden unter der Therapie mit Metreleptin.

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

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit LD:	Gering
Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit bestätigter angeborener generalisierter LD (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter LD (Lawrence-Syndrom) oder	
 Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller LD (Barraquer-Simons-Syndrom), bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte 	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen

indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen von Metreleptin durch die Zulassung und Einstufung 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 zVT müssen nicht erbracht werden.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind für Metreleptin gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Im Fall von Metreleptin erfolgt die Bewertung basierend auf den Zulassungsstudien NIH 991265/20010769 sowie FHA101.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

-

¹³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt ("individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt ("Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Studie	Registereintäge	Studienberichte	Publikation
	[Quelle]	[Quelle]	
NIH 991265/ 20010769	clinicaltrials.gov [38] ICTRP [39]	Studienbericht: [53]	[31-36]
	101KI [37]	Protokolle: [57; 58]	
FHA101	clinicaltrials.gov [40]	Studienbericht: [54]	[30; 37]
	ICTRP [41]	Protokoll: [59]	
NCT01679197	clinicaltrials.gov [13] ICTRP [52]	-	-
Araujo-Vilar <i>et</i> al., 2015	-	-	[15]
Rodriguez et al., 2014	-	-	[16]
Schlögl et al., 2016	-	-	[17]
Simha <i>et al.</i> , 2012	-	-	[18]
Technical Report: Morbidity and Mortality Outcomes in Patients with Lipodystrophy Receiving Leptin Replacement Therapy: a Longitudinal Medical Chart Review Study	-	Studienbericht: [11]	-
Technical Report: Effect of Leptin Replacement Therapy on Survival and Disease Progression in Generalized and Partial Lipodystrophy	-	Studienbericht: [12]	-

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Miehle, K., von Schnurbein, J., Fasshauer, M., Stumvoll, M., Borck, G. & Wabitsch, M. 2017. Lipodystrophie-Erkrankungen. *medizinische genetik*, 29, 374-88.
- 2. European Medicines Agency (EMA) 2018. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Myalepta®.
- 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) 2015. Public summary of opinion on orphan designation Metreleptin for the treatment of Barraquer-Simons syndrome.
- 7. European Medicines Agency (EMA) 2018. Orphan Maintenance Assessment Report Myalepta (Metreleptin) EMA/462162/2018.
- 8. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2017. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.
- 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. März 2018, in Kraft getreten am 05. Juli 2018.
- 10. European Medicines Agency (EMA) 2018. European Public Assessment Report: Myalepta®
- 11. Analysis Group June 2018. Technical Report: Morbidity and Mortality Outcomes in Patients with Lipodystrophy Receiving Leptin Replacement Therapy: a Longitudinal Medical Chart Review Study.
- 12. Analysis Group June 2018. Technical Report: Effect of Leptin Replacement Therapy on Survival and Disease Progression in Generalized and Partial Lipodystrophy.
- 13. clinicaltrials Registereintrag 2012. Clinical Protocol to Investigate the Efficacy of Recombinant Human Leptin (Metreleptin) in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) or Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Associated With Lipodystrophy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01679197.
- 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-038: Metreleptin zur ergänzenden Behandlung eines Leptinmangels bei Lipodystrophie.
- 15. Araujo-Vilar, D., Sanchez-Iglesias, S., Guillin-Amarelle, C., Castro, A., Lage, M., Pazos, M., Rial, J. M., Blasco, J., Guillen-Navarro, E., Domingo-Jimenez, R., del Campo, M. R., Gonzalez-Mendez, B. & Casanueva, F. F. 2015. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. *Endocrine*, 49, 139-47.
- 16. Rodríguez, A. J., Neeman, T., Giles, A. G., Mastronardi, C. A. & Paz Filho, G. 2014. Leptin replacement therapy for the treatment of non-HAART associated lipodystrophy

- syndromes: a meta-analysis into the effects of leptin on metabolic and hepatic endpoints. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58, 783-97.
- 17. Schlögl, H., Müller, K., Horstmann, A., Miehle, K., Püschel, J., Villringer, A., Pleger, B., Stumvoll, M. & Fasshauer, M. 2016. Leptin Substitution in Patients With Lipodystrophy: neural Correlates for Long-term Success in the Normalization of Eating Behavior. *Diabetes* [Online], 65. Verfügbar unter: http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/829/CN-01379829/frame.html.
- 18. Simha, V., Subramanyam, L., Szczepaniak, L., Quittner, C., Adams-Huet, B., Snell, P. & Garg, A. 2012. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 97, 785-92.
- 19. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2017. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung AM-NutzenV)
- 20. Analysis Group June 2018. Burden of Illness Associated with Lipodystrophy in Leptin Replacement Therapy-Naïve Patients: A Longitudinal Medical Chart Review Study.
- 21. 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.
- 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'Abronzo, 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.
- 23. 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.
- 24. Nordestgaard, B. G., Benn, M., Schnohr, P. & Tybjærg-Hansen, A. 2007. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*, 298, 299-308.
- 25. Garg, A. 2011. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96, 3313-25.
- 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. European Medicines Agency (EMA) 2006. Guideline on clinical trials in small populations (CHMP/EWP/83561/2005).
- 28. 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.
- 29. clinicaltrials Registereintrag 2006. Trial of Leptin Replacement Therapy in Patients With Lipodystrophy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00896298.
- 30. Ajluni, N., Dar, M., Xu, J., Neidert, A. H. & Oral, E. A. 2016. Efficacy and Safety of Metreleptin in Patients with Partial Lipodystrophy: Lessons from an Expanded Access Program. *J. Diabetes Metab.*, 7.
- 31. Brown, R. J., Meehan, C. A., Cochran, E., Rother, K. I., Kleiner, D. E., Walter, M. & Gorden, P. 2017. Effects of Metreleptin in Pediatric Patients With Lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 102, 1511-9.
- 32. Brown, R. J., Oral, E. A., Cochran, E., Araujo-Vilar, D., Savage, D. B., Long, A., Fine, G., Salinardi, T. & Gorden, P. 2018. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine*, 60, 479-89.
- 33. Chan, J. L., Lutz, K., Cochran, E., Huang, W., Peters, Y., Weyer, C. & Gorden, P. 2011. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocr. Pract.*, 17, 922-32.
- 34. Chong, A. Y., Lupsa, B. C., Cochran, E. K. & Gorden, P. 2010. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia*, 53, 27-35.
- 35. Christensen, J. D., Lungu, A. O., Cochran, E., Collins, M. T., Gafni, R. I., Reynolds, J. C., Rother, K. I., Gorden, P. & Brown, R. J. 2014. Bone mineral content in patients with congenital generalized lipodystrophy is unaffected by metreleptin replacement therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 99, E1493-500.
- 36. 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.
- 37. Safar Zadeh, E., Lungu, A. O., Cochran, E. K., Brown, R. J., Ghany, M. G., Heller, T., Kleiner, D. E. & Gorden, P. 2013. The liver diseases of lipodystrophy: the long-term effect of leptin treatment. *J. Hepatol.*, 59, 131-7.
- 38. clinicaltrials Registereintrag 2001. Leptin to Treat Lipodystrophy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025883.
- 39. ICTRP Registereintrag 2001. Leptin to Treat Lipodystrophy: NCT00025883. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00025883.
- 40. clinicaltrials Registereintrag 2009. An Open-Label Treatment Protocol to Provide Metreleptin for the Treatment of Diabetes Mellitus and/or Hypertriglyceridemia Associated With Lipodystrophy. *Nct00677313*. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00677313.
- 41. ICTRP Registereintrag 2008. An Open-Label Treatment Protocol to Provide Metreleptin for the Treatment of Diabetes Mellitus and/or Hypertriglyceridemia Associated With Lipodystrophy: NCT00677313. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00677313.
- 42. clinicaltrials Registereintrag 2016. Post Authorisation Safety Registry for US Patients With Generalised Lipodystrophy Treated With Metreleptin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325674.
- 43. ICTRP Registereintrag 2014. Post Authorisation Safety Registry for US Patients With Generalised Lipodystrophy Treated With Metreleptin: NCT02325674. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02325674.

- 44. clinicaltrials Registereintrag 2014. Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Partial Lipodystrophy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02262806.
- 45. ICTRP Registereintrag 2014. Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Partial Lipodystrophy: NCT02262806. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02262806.
- 46. clinicaltrials Registereintrag 2014. Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Generalized Lipodystrophy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02262832.
- 47. ICTRP Registereintrag 2014. Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Generalized Lipodystrophy: NCT02262832. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02262832.
- 48. clinicaltrials Registereintrag 2015. Expanded Access Metreleptin Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404896.
- 49. ICTRP Registereintrag 2015. Expanded Access Metreleptin Study: NCT02404896. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02404896.
- 50. clinicaltrials Registereintrag 2001. Effects of Human Leptin Replacement. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657605.
- 51. clinicaltrials Registereintrag 2005. Effects of Leptin Replacement in Children. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659828.
- 52. ICTRP Registereintrag 2012. Clinical Protocol to Investigate the Efficacy of Recombinant Human Leptin (Metreleptin) in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) or Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Associated With Lipodystrophy: NCT01679197. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01679197.
- 53. Aegerion Pharmaceuticals 2016. Clinical Study Report 991265 and 20010769: Long Term Efficacy and Safety of Leptin Replacement in the Treatment of Patients with Lipodystrophy.
- 54. Aegerion Pharmaceuticals 2016. Clinical Study Report FHA101 (MB002-002): An Open-Label Treatment Protocol to Provide Metreleptin for the Treatment of Diabetes Mellitus and/or Hypertriglyceridaemia Associated with Lipodystrophy.
- 55. Couillard, C., Mauriège, P., Prud'homme, D., Nadeau, A., Tremblay, A., Bouchard, C. & Després, J. P. 1997. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Diabetologia*, 40, 1178-84.
- 56. Ebihara, K., Kusakabe, T., Hirata, M., Masuzaki, H., Miyanaga, F., Kobayashi, N., Tanaka, T., Chusho, H., Miyazawa, T., Hayashi, T., Hosoda, K., Ogawa, Y., DePaoli, A. M., Fukushima, M. & Nakao, K. 2007. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92, 532-41.
- 57. Aegerion Pharmaceuticals 2001. NIH Protocol 991265 Efficacy of leptin replacement in treatment of lipodystrophy.
- 58. Aegerion Pharmaceuticals 2015. NIH Protocol 20010769: Long Term Efficacy and Safety of Leptin Replacement in the Treatment of Patients with Lipodystrophy.
- 59. Aegerion Pharmaceuticals 2013. Metreleptin Clinical Protocol FHA101 (MB002-002): An Open-Label Treatment Protocol to Provide Metreleptin for the Treatment of Diabetes Mellitus and/or Hypertriglyceridaemia Associated with Lipodystrophy.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: "1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Daten	bankname	EMBASE	
Sucho	oberfläche Ovid		
Datur	n der Suche	08.12.2010	
Zeitse	egment	1980 to 2010 week 50	
Suchf	ilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Que Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	lle ¹⁷] –
#	Suchbegriffe		Ergebnis
1	Meglitinide/		848
2	Nateglinide/		1686
3	Repaglinide/		2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.		1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti. 32		32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn. 2854		2854
7	or/1-6 3467		3467
8	Diabetes mellitus/ 224164		224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ 91081		91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. 379777		379777
11	or/8-10 454517		454517
12	(random* or double-blind*).tw. 650136		650136
13	placebo*.mp. 243550		243550
14	or/12-13 773621		773621
15	and/7,11,14 719		

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	23.08.2018	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Metreleptin OR Myalepta	111
#2	Lipodystrophy[Mesh]	4621
#3	congenital generali* lipodystroph* OR Berardinelli-Seip syndrome	389
#4	acquired generali* lipodystroph* OR Lawrence syndrome	1371
#5	familial partial lipodystroph* OR Koebberling OR Dunnigan	619
#6	acquired partial lipodystroph* OR Barraquer-Simons syndrome	126
#7	leptin deficienc*	547
#8	lipodystroph*	6395
#9	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	8152
#10	#1 AND #9	63

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	23.08.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Metreleptin or Myalepta	41
#2	MeSH descriptor: [Lipodystrophy] explode all trees	233
#3	congenital generali* lipodystroph* OR Berardinelli-Seip syndrome	6
#4	acquired generali* lipodystroph* OR Lawrence syndrome	184
#5	familial partial lipodystroph* OR Koebberling OR Dunnigan	19
#6	acquired partial lipodystroph* OR Barraquer-Simons syndrome	2
#7	leptin deficienc*	127
#8	lipodystroph*	387
#9	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	629
#10	1 and #9	21
	All Results	21
	Cochrane Reviews	0
	Other Reviews	0
	Trials	20
	Methods Studies	0
	Technology Assessments	1
	Economic Evaluations	0
	Cochrane Groups	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	https://www.embase.com	
Datum der Suche	23.08.2018	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	metreleptin'/exp	282
#2	metreleptin	291
#3	myalepta	0
#4	#1 OR #2 OR #3	291
#5	'lipodystrophy'/exp	11203
#6	(congenital AND generali* AND lipodystroph* OR 'berardinelli seip') AND	307
	syndrome	
#7	(acquired AND generali* AND lipodystroph* OR lawrence) AND syndrome	6003
#8	familial AND partial AND lipodystroph* OR koebberling OR dunnigan	890
#9	(acquired AND partial AND lipodystroph* OR 'barraquer simons') AND	120
	syndrome	
#10	leptin AND deficienc*	3463
#11	lipodystroph*	12452
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	21931
#13	#4 AND #12	170

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die in 4-A1 dokumentierte Suche verwendet. Diese wurde jedoch mit veränderten Selektionskriterien ausgewertet.

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	23.08.2018	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Metreleptin OR Myalepta	111
#2	Lipodystrophy[Mesh]	4621
#3	congenital generali* lipodystroph* OR Berardinelli-Seip syndrome	389
#4	acquired generali* lipodystroph* OR Lawrence syndrome	1371
#5	familial partial lipodystroph* OR Koebberling OR Dunnigan	619
#6	acquired partial lipodystroph* OR Barraquer-Simons syndrome	126
#7	leptin deficienc*	547
#8	lipodystroph*	6395
#9	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	8152
#10	#1 AND #9	63

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	23.08.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Metreleptin or Myalepta	41
#2	MeSH descriptor: [Lipodystrophy] explode all trees	233
#3	congenital generali* lipodystroph* OR Berardinelli-Seip syndrome	6
#4	acquired generali* lipodystroph* OR Lawrence syndrome	184
#5	familial partial lipodystroph* OR Koebberling OR Dunnigan	19
#6	acquired partial lipodystroph* OR Barraquer-Simons syndrome	2
#7	leptin deficienc*	127
#8	lipodystroph*	387
#9	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	629
#10	1 and #9	21
	All Results	21
	Cochrane Reviews	0
	Other Reviews	0
	Trials	20
	Methods Studies	0
	Technology Assessments	1
	Economic Evaluations	0
	Cochrane Groups	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	https://www.embase.com	
Datum der Suche	23.08.2018	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	metreleptin'/exp	282
#2	metreleptin	291
#3	myalepta	0
#4	#1 OR #2 OR #3	291
#5	'lipodystrophy'/exp	11203
#6	(congenital AND generali* AND lipodystroph* OR 'berardinelli seip') AND syndrome	307
#7	(acquired AND generali* AND lipodystroph* OR lawrence) AND syndrome	6003
#8	familial AND partial AND lipodystroph* OR koebberling OR dunnigan	890
#9	(acquired AND partial AND lipodystroph* OR 'barraquer simons') AND syndrome	120
#10	leptin AND deficienc*	3463
#11	lipodystroph*	12452
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	21931
#13	#4 AND #12	170

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	23.08.2018
Suchstrategie	Other terms: metreleptin OR myalepta
Treffer	31
Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	23.08.2018
Suchstrategie	metreleptin OR myalepta
Treffer	20
Studienregister	EU-CTR
Studienregister Internetadresse	EU-CTR https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Internetadresse Datum der Suche	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search 23.08.2018
Internetadresse Datum der Suche Suchstrategie	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search 23.08.2018
Internetadresse Datum der Suche Suchstrategie Treffer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search 23.08.2018 metreleptin OR myalepta 1
Internetadresse Datum der Suche Suchstrategie Treffer Studienregister	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search 23.08.2018 metreleptin OR myalepta 1 PharmNet.Bund
Internetadresse Datum der Suche Suchstrategie Treffer Studienregister Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search 23.08.2018 metreleptin OR myalepta 1 PharmNet.Bund https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die in 4-B1 dokumentierte Suche verwendet. Diese wurde jedoch mit veränderten Selektionskriterien ausgewertet.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	23.08.2018
Suchstrategie	Other terms: metreleptin OR myalepta
Treffer	31
Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	23.08.2018
Suchstrategie	metreleptin OR myalepta
Treffer	20
Studienregister	EU-CTR
Studienregister Internetadresse	EU-CTR https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Internetadresse Datum der Suche	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search 23.08.2018
Internetadresse Datum der Suche Suchstrategie	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search 23.08.2018
Internetadresse Datum der Suche Suchstrategie Treffer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search 23.08.2018 metreleptin OR myalepta 1
Internetadresse Datum der Suche Suchstrategie Treffer Studienregister	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search 23.08.2018 metreleptin OR myalepta 1 PharmNet.Bund
Internetadresse Datum der Suche Suchstrategie Treffer Studienregister Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search 23.08.2018 metreleptin OR myalepta 1 PharmNet.Bund https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Zitat	Publikation	Einschlusskriterium nicht erfüllt
1	Brown, R. J., Valencia, A., Startzell, M., Cochran, E., Walter, P. J., Garraffo,	E2
	H. M., Cai, H., Gharib, A. M., Ouwerkerk, R., Courville, A. B., Bernstein,	
	S., Brychta, R. J., Chen, K. Y., Walter, M., Auh, S. & Gorden, P. 2018.	
	Metreleptin improves insulin sensitivity independent of food intake in	
	humans with lipodystrophy. J. Clin. Invest.	
2	Miehle, K., et al. (2017). "Facial soft tissue volume decreases during	E4
	metreleptin treatment in patients with partial and generalized	
	lipodystrophy." Endocrine 58(2): 262-266.	
3	Musso, C., et al. (2016). "Metreleptin Treatment in Three Patients with	E5
	Generalized Lipodystrophy." Clinical Medicine Insights: Case Reports 9:	
	123-127.	

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt	
Clinicaltr	Clinicaltrials.gov				
1	NCT02325674	Post Authorisation Safety Registry for US Patients With Generalised Lipodystrophy Treated With Metreleptin	2016	E5	
2	NCT00392925	A Study to Evaluate the Effect on Body Weight of Leptin Administered in Conjunction With Pramlintide in Overweight and Obese Subjects	2006	E2	
3	NCT00819234	Extension Study of Protocol DFA102 to Examine the Long-Term Safety, Tolerability, and Effect on Body Weight of Pramlintide Administered in Combination With Metreleptin	2008	E2	
4	NCT00673387	Study to Examine Safety, Tolerability, and Effect on Body Weight of Metreleptin Administered in Conjunction With Pramlintide in Obese and Overweight Subjects	2008	E2	
5	NCT01235741	A Study To Examine The Efficacy And Safety Of Pramlintide+Metreleptin In Obese Subjects	2011	E2	
6	NCT01275053	In Vivo Leptin Signaling in Humans After Acute 2002 E2 Leptin Administration		E2	
7	NCT00140205	Pharmacokinetics of Leptin Administration During Fasting	2001	E2	
8	NCT01155180	Leptin in the Maintenance of Reduced Body Weight		E2	
9	NCT00140244	Randomized, Placebo-Controlled Study of Leptin for the Treatment of HIV Lipodystrophy and Metabolic Syndrome	2001	E1	
10	NCT00140231	Role of Leptin in the Neuroendocrine and Immune Response to Fasting	2002	E1	
11	NCT00130117	Study of Leptin for the Treatment of Hypothalamic Amenorrhea	2010	E1	
12	NCT00896298	Trial of Leptin Replacement Therapy in Patients With Lipodystrophy	2006	eingeschlossen	
13	NCT00461552	Therapeutic Approaches to HAART-Induced 2003 E1 Lipodystrophy		E1	
14	NCT01268644	Effects of Metreleptin in Type 1 Diabetes 2010 E1 Mellitus		E1	
15	NCT00025883	Leptin to Treat Lipodystrophy	2001	E5	
16	NCT00085982	Effect of Leptin Therapy in the Treatment of Severe Insulin Resistance	2003	E1	

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt
17	NCT01778556	Short-term Effects of Leptin in People With Lipodystrophy	2013	E2
18	NCT02262806	Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Partial Lipodystrophy	2014	E5
19	NCT02262832	Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Generalized Lipodystrophy	2014	E5
20	NCT00691158	A Study of the Functional Magnetic Resonance Imaging Response to Leptin and Pramlintide	2006	E1
21	NCT01511016	Leptin for Abnormal Lipid Kinetics in HIV Lipodystrophy Syndrome	2003	E1
22	NCT00657605	Effects of Human Leptin Replacement	2001	E5
23	NCT00659828	Effects of Leptin Replacement in Children	2005	E5
24	NCT02404896	Expanded Access Metreleptin Study	2015	E5
25	NCT02654977	CLINICAL PROTOCOL to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of Metreleptin in Various Forms of Partial Lipodystrophy	2015	E5
26	NCT01679197	Clinical Protocol to Investigate the Efficacy of Recombinant Human Leptin (Metreleptin) in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) or Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Associated With Lipodystrophy	2012	E5
27	NCT00596934	Recombinant Leptin Therapy for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)	2006	E1
28	NCT00265980	Leptin in Human Energy and Neuroendocrine Homeostasis	2002	E1
29	NCT00677313	An Open-Label Treatment Protocol to Provide Metreleptin for the Treatment of Diabetes Mellitus and/or Hypertriglyceridemia Associated With Lipodystrophy	2009	E5
30	NCT00710814	Trial of Leptin Administration After Roux-en-Y Gastric Bypass	2008	E1
31	NCT00050791	Effects of Leptin Treatment on Weight Loss	2001	E1
ICTRP				
32	NCT00025883	Leptin to Treat Lipodystrophy	2001	E5
33	NCT00085982	Effect of Leptin Therapy in the Treatment of Severe Insulin Resistance	2004	E1
34	NCT00392925	A Study to Evaluate the Effect on Body Weight of Leptin Administered in Conjunction With Pramlintide in Overweight and Obese Subjects	2006	E1
35	NCT00461552	Therapeutic Approaches to HAART-Induced Lipodystrophy	2007	E1
36	NCT00596934	Recombinant Leptin Therapy for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)	2008	E1
37	NCT00673387	Study to Examine Safety, Tolerability, and Effect on Body Weight of Metreleptin Administered in Conjunction With Pramlintide in Obese and Overweight Subjects		E1
38	NCT00677313	An Open-Label Treatment Protocol to Provide Metreleptin for the Treatment of Diabetes Mellitus and/or Hypertriglyceridemia Associated With Lipodystrophy	2008	E5

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt
39	NCT00691158	A Study of the Functional Magnetic Resonance Imaging Response to Leptin and Pramlintide	2008 2008	E1
40	NCT00819234	Extension Study of Protocol DFA102 to Examine the Long-Term Safety, Tolerability, and Effect on Body Weight of Pramlintide Administered in Combination With Metreleptin		E2
41	NCT01235741	A Study To Examine The Efficacy And Safety Of Pramlintide+Metreleptin In Obese Subject	2010	E2
42	NCT01268644	Effects of Metreleptin in Type 1 Diabetes Mellitus	2010	E1
43	NCT01511016	Leptin for Abnormal Lipid Kinetics in HIV Lipodystrophy Syndrome.	2012	E1
44	NCT01679197	Clinical Protocol to Investigate the Efficacy of Recombinant Human Leptin (Metreleptin) in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) or Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Associated With Lipodystrophy.		E5
45	NCT02262806	Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Partial Lipodystrophy.	Compassionate Use of Metreleptin in Previously 2014 E5	
46	NCT02262832	Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Generalized Lipodystrophy.		E5
47	NCT02325674	Post Authorisation Safety Registry for US Patients With Generalised Lipodystrophy Treated With Metreleptin.		E5
48	NCT02404896	Expanded Access Metreleptin Study	2015	E5
49	NCT02654977	CLINICAL PROTOCOL to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of Metreleptin in Various Forms of Partial Lipodystrophy.		E5
50	NCT01778556			E2
51	2017-003014- 22	Leptin in hepatic lipid metabolism in humans		E4
EU-CTR				
52	2017-003014- 22	Leptin in hepatic lipid metabolism in humans	2018	E4

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt	
Clinicaltri	Clinicaltrials.gov				
1	NCT02325674	Post Authorisation Safety Registry for US Patients With Generalised Lipodystrophy Treated With Metreleptin	2016	eingeschlossen	
2	NCT00392925	A Study to Evaluate the Effect on Body Weight of Leptin Administered in Conjunction With Pramlintide in Overweight and Obese Subjects		E2	
3	NCT00819234	Extension Study of Protocol DFA102 to Examine the Long-Term Safety, Tolerability, and Effect on Body Weight of Pramlintide Administered in Combination With Metreleptin	2008	E2	
4	NCT00673387	Study to Examine Safety, Tolerability, and Effect on Body Weight of Metreleptin Administered in Conjunction With Pramlintide in Obese and Overweight Subjects	2008	E2	
5	NCT01235741	A Study To Examine The Efficacy And Safety Of Pramlintide+Metreleptin In Obese Subjects	2011	E2	
6	NCT01275053	In Vivo Leptin Signaling in Humans After Acute Leptin Administration	2002	E2	
7	NCT00140205	Pharmacokinetics of Leptin Administration During Fasting	2001	E2	
8	NCT01155180	Leptin in the Maintenance of Reduced Body Weight	2008	E2	
9	NCT00140244	ŭ		E1	
10	NCT00140231	Role of Leptin in the Neuroendocrine and 2002 E1 Immune Response to Fasting		E1	
11	NCT00130117	Study of Leptin for the Treatment of Hypothalamic Amenorrhea	2010	E1	
12	NCT00896298	Trial of Leptin Replacement Therapy in Patients With Lipodystrophy	2006	E5	
13	NCT00461552	Therapeutic Approaches to HAART-Induced Lipodystrophy	2003	E1	
14	NCT01268644	Effects of Metreleptin in Type 1 Diabetes Mellitus	2010	E1	
15	NCT00025883	Leptin to Treat Lipodystrophy	2001	eingeschlossen	
16	NCT00085982	Effect of Leptin Therapy in the Treatment of Severe Insulin Resistance	2003		
17	NCT01778556	Short-term Effects of Leptin in People With Lipodystrophy	2013	E2	
18	NCT02262806	Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Partial Lipodystrophy	2014	eingeschlossen	
19	NCT02262832	Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Generalized Lipodystrophy	2014	eingeschlossen	
20	NCT00691158	A Study of the Functional Magnetic Resonance Imaging Response to Leptin and Pramlintide	2006	E1	
21	NCT01511016	Leptin for Abnormal Lipid Kinetics in HIV Lipodystrophy Syndrome	2003	E1	
22	NCT00657605	Effects of Human Leptin Replacement	2001	eingeschlossen	
23	NCT00659828	Effects of Leptin Replacement in Children	2005	eingeschlossen	

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt
24	NCT02404896	Expanded Access Metreleptin Study	2015	eingeschlossen
25	NCT02654977	CLINICAL PROTOCOL to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of Metreleptin in Various Forms of Partial Lipodystrophy	2015	eingeschlossen
26	NCT01679197	Clinical Protocol to Investigate the Efficacy of Recombinant Human Leptin (Metreleptin) in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) or Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Associated With Lipodystrophy		eingeschlossen
27	NCT00596934	Recombinant Leptin Therapy for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)	2006	E1
28	NCT00265980	Leptin in Human Energy and Neuroendocrine Homeostasis	2002	E1
29	NCT00677313	An Open-Label Treatment Protocol to Provide Metreleptin for the Treatment of Diabetes Mellitus and/or Hypertriglyceridemia Associated With Lipodystrophy	2009	eingeschlossen
30	NCT00710814	Trial of Leptin Administration After Roux-en-Y Gastric Bypass	2008	E1
31	NCT00050791	Effects of Leptin Treatment on Weight Loss	2001	E1
ICTRP				
32	NCT00025883	Leptin to Treat Lipodystrophy	2001	eingeschlossen
33	NCT00085982	Effect of Leptin Therapy in the Treatment of Severe Insulin Resistance	2004	E1
34	NCT00392925	A Study to Evaluate the Effect on Body Weight of Leptin Administered in Conjunction With Pramlintide in Overweight and Obese Subjects	2006	E1
35	NCT00461552	Therapeutic Approaches to HAART-Induced Lipodystrophy	2007	E1
36	NCT00596934	Recombinant Leptin Therapy for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)	2008	E1
37	NCT00673387	Study to Examine Safety, Tolerability, and Effect on Body Weight of Metreleptin Administered in Conjunction With Pramlintide in Obese and Overweight Subjects	2008	E1
38	NCT00677313	An Open-Label Treatment Protocol to Provide Metreleptin for the Treatment of Diabetes Mellitus and/or Hypertriglyceridemia Associated With Lipodystrophy	2008	eingeschlossen
39	NCT00691158	A Study of the Functional Magnetic Resonance Imaging Response to Leptin and Pramlintide	2008	E1
40	NCT00819234	Extension Study of Protocol DFA102 to Examine the Long-Term Safety, Tolerability, and Effect on Body Weight of Pramlintide Administered in Combination With Metreleptin		E2
41	NCT01235741	A Study To Examine The Efficacy And Safety Of Pramlintide+Metreleptin In Obese Subject	2010	E2
42	NCT01268644	Effects of Metreleptin in Type 1 Diabetes Mellitus	2010	E1
43	NCT01511016	Leptin for Abnormal Lipid Kinetics in HIV Lipodystrophy Syndrome.	2012	E1
44	NCT01679197	Clinical Protocol to Investigate the Efficacy of Recombinant Human Leptin (Metreleptin) in	2012	eingeschlossen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt
		Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) or Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)		
		Associated With Lipodystrophy.		
45	NCT02262806	Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Partial Lipodystrophy.	2014	eingeschlossen
46	NCT02262832	Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Generalized Lipodystrophy.	2014	eingeschlossen
47	NCT02325674	Post Authorisation Safety Registry for US Patients With Generalised Lipodystrophy Treated With Metreleptin.	2014	eingeschlossen
48	NCT02404896			eingeschlossen
49	NCT02654977	CLINICAL PROTOCOL to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of Metreleptin in Various Forms of Partial Lipodystrophy.		eingeschlossen
50	NCT01778556	Short-term Effects of Leptin in People With Lipodystrophy	2018	E2
51	2017-003014- 22	Leptin in hepatic lipid metabolism in humans		E4
EU-CTR				
52	2017-003014- 22	Leptin in hepatic lipid metabolism in humans	2018	E4

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NIH 991265/20010769

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Metho	den	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	 Einschlusskriterien: Studie NIH 991265/20010769: Männer und Frauen aller Rassen/ethnischen Gruppen Alter

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		(> 2,26 mmol/l) Studie NIH 2001769: > 200mg/dl (> 2,26 mmol/l) oder postprandial erhöhter Triglyceridspiegel > 500 mg/dl (> 5,65 mmol/l) (bei klinisch nicht indizierter Nüchternheit, z. B. bei Kindern) Studie NIH 2001769: Personen mit eingeschränkter Entscheidungsfähigkeit und die nicht in der Lage waren, ihr Einverständnis zu geben, konnten auf Entscheidung des Prüfarztes an der Studie teilnehmen Ausschlusskriterien:
		
		 Schwangere Frauen oder gebärfähige Frauen, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden, sowie stillende Frauen oder Frauen, die innerhalb von 6 Wochen nach dem Abstillen noch Milch produzierten Ausschluss aufgrund einer zugrundeliegenden Erkrankung, die wahrscheinlich Nebenwirkungen verstärken oder die objektive Datenerhebung behindern kann:
		Neutropenie und/oder Lymphadenopathie
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Alle Patienten erhielten Metreleptin s. c. Dieses wurde entweder selbst oder durch Eltern bzw. Pflegepersonal verabreicht. Die Dosierung richtete sich nach dem Körpergewicht.
		- Studie NIH 991265: ○ Monat 1: 0,02 mg/kg/Tag für Frauen ≥ 18 Jahre, 0,015 mg/kg/Tag für Frauen < 18 Jahre und 0,01 mg/kg/Tag für Männer (50 % der Zieldosis) ○ Monat 2: 0,04 mg/kg/Tag für Frauen ≥ 18 Jahre, 0,3 mg/kg/Tag für Frauen < 18 Jahre und 0,02 mg/kg/Tag für Männer (100 % der Zieldosis) ○ Monat 3 – 4: 0,08 mg/kg/Tag für Frauen ≥ 18 Jahre, 0,6 mg/kg/Tag für Frauen < 18 Jahre und 0,04 mg/kg/Tag für Männer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		(200 % der Zieldosis) - Studie NIH 2001769: ○ Initial wurde genauso dosiert wie in Studie NIH 991265. Die Frequenz wurde von 1x auf 2x täglich geändert. ○ Für Mädchen und Frauen ≥ 5 Jahre wurde eine Initialdosis von 0,08 – 0,1 mg/kg/Tag und für Mädchen < 5 Jahre sowie für alle Männer wurde 0,06 mg/kg/Tag als Initialdosis gewählt. ○ Dosissteigerung pro Woche nach 6 Monaten war möglich. Für Frauen ≥ 10 Jahre in Schritten von 0,02 mg/kg/Tag und für alle anderen Patienten von 0,01 mg/kg/Tag. ○ Die Dosis konnte bis auf 0,12 mg/kg/Tag gesteigert werden. ○ Die Verabreichungsfrequenz wurde wieder auf 1x täglich geändert.
5	Studienziel	Langzeitbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit von Leptin-Substitution bei Patienten mit Lipodystrophie
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Primäre Endpunkte: Tatsächliche Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis Monat 12 Prozentuale Veränderung des Triglyceridspiegels (nüchtern) von Studienbeginn bis Monat 12 Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten, die folgende Zielwerte erreichen: ○ ≥ 1 % tatsächliche Verringerung des HbA1c oder ≥ 30 % Verringerung des Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 ○ ≥ 1,5 % Verringerung des HbA1c oder ≥ 35 % Verringerung des Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 ○ ≥ 2 % Verringerung des HbA1c oder ≥ 40 % Verringerung des Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 - Tatsächliche und prozentuale Veränderung des Blutzuckerspiegels (nüchtern) von Studienbeginn bis Monat 12 Weitere Endpunkte: - Sicherheit wurde erfasst über unerwünschte Ereignisse (UEs) und schwerwiegende UEs. - Tatsächliche Veränderung von HbA1c von Studienbeginn bis zu jedem folgenden Studienbesuch - Tatsächliche und prozentuale Veränderung von Triglyceridspiegel (nüchtern) und Blutzuckerspiegel (nüchtern) von Studienbeginn bis zu jedem

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
Trein*	Characteristicum	folgenden Studienbesuch Anteil der Patienten mit einem HbA1c zu Studienbeginn > 7 %, welche die folgenden Ziele erreichten: Abnahme auf ≤ 7 % bis Monat 12 Abnahme um ≥ 1 % (tatsächlich) oder auf ≤ 7 % bis Monat 12 Anteil der Patienten mit Triglyceridspiegel (nüchtern) zu Studienbeginn ≥ 2,26 mmol/l (≥ 200 mg/dl), welche die folgenden Ziele erreichten: Abnahme auf < 2,26 mmol/l (< 200 mg/dl) bis Monat 12 Abnahme um ≥ 30 % oder auf < 2,26 mmol/l (< 200 mg/dl) bis Monat 12 Anteil der Patienten mit Triglyceridspiegel (nüchtern) zu Studienbeginn ≥ 5,65 mmol/l (≥ 500 mg/dl), welche die folgenden Ziele erreichten: Abnahme auf < 5,65 mmol/l (< 500 mg/dl) bis Monat 12 Abnahme um ≥ 30 % oder auf < 5,65 mmol/l (< 500 mg/dl) bis Monat 12 Abnahme um ≥ 30 % oder auf < 5,65 mmol/l (< 500 mg/dl) bis Monat 12 Anteil der Patienten mit Abnahme (um ≥ 1 %, ≥ 1,5 % und ≥ 2 %) des HbA1c bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen in oder nach Monat 4 bis Monat 12 Anteil der Patienten mit Abnahme (um ≥ 30 %, ≥ 35 % und ≥ 40 %) des Triglyceridspiegels (nüchtern) bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen in oder nach Monat 4 bis Monat 12 Tatsächliche und prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12 bei verschiedenen Lipiden (nüchtern) (Gesamtcholesterin, LDL- Cholesterin, HDL-Cholesterin und freie Fettsäuren) Tatsächliche Veränderung von Studienbeginn zu jedem Studienbesuch (bis Monat 12) für ALT (Alanin-Amino-Transferase) Tatsächliche Veränderung des Lebervolumens von Studienbeginn zu jedem Studienbesuch (bis Monat 12)
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	k. A.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekte, um potenzielle Verzerrung durch	k. A.

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
	Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	
9	Verblindung	Die Studie NIH 991265/20010769 wurde offen durchgeführt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden	Kategoriale Variablen: Darstellung der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten
		Kontinuierliche Variablen: Darstellung der Anzahl der Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum.
		Für die primären Endpunkte waren alle statistischen Tests zweiseitig mit Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ und Darstellung des 95 %-Konfidenzintervall.
Resulta	ate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	In die Studie NIH 991265/20010769 wurden 107 Patienten eingeschlossen. 9 Patienten wurden in die Pilotstudie NIH 991265 eingeschlossen und 8 Patienten gingen in die Studie NIH 20010769 über. In die Studie NIH 20010769 wurden 98 Patienten neu eingeschlossen. 38 der 107 Patienten der Studie NIH 991265/20010769 beendeten die Studie vorzeitig (Nicht-Compliance: 11 Patienten; Tod: 4 Patienten; Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt: 2 Patienten; Lost to Follow-Up: 1 Patient; UEs: 1 Patient; andere Gründe: 11 Patienten).
13	Rekrutierung	Erster Patient eingeschlossen: 24.07.2000 Letzter Patient eingeschlossen: 26.03.2014 Datum des Studienberichts: 01.11.2016
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Für die Auswertung der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte wurden folgende Patientenzahlen ausgewertet:
		Full Analysis Set: 102 Patienten
		Safety Analysis Set: 107 Patienten
a: nacl	n TREND 2004.	

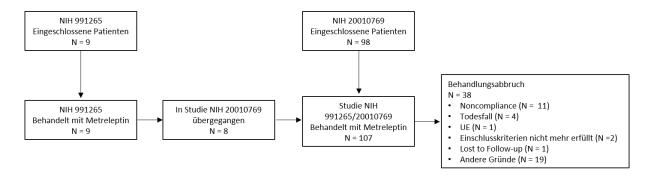


Abbildung 4-8: Flow-Chart der Patienten in der Studie NIH 991265/20010769

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FHA101

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Metho	den	
Method 3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	 Einschlusskriterien: Männlich oder weiblich und Alter ≥ 5 Jahre zu Studienbeginn Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 24 h vor der ersten Anwendung der Studienmedikation haben und kontrazeptive Methoden während und 6 Monate nach der Studie anwenden. Stillende Frauen waren nicht geeignet. Mit Frauen im gebärfähigen Alter sexuell aktive Männer mussten während und 3 Monate nach der Studie geeignete Methoden zur Kontrazeption anwenden. Ärztlich bestätigte Lipodystrophie, gekennzeichnet durch einen generalisierten oder partiellen Verlust von Körperfett (außerhalb der normalen Schwankungen) Diagnose mindestens einer der beiden folgenden metabolischen Erkrankungen:
		 Glomerular Filtration Rate, eGFR) > 40 ml/min (ein Einschluss war auch bei einer eGFR von ≤ 40 ml/min mit eventueller Dosisanpassung von Metreleptin möglich) Unterschriebene Einwilligungserklärung
		Ausschlusskriterien:
		 Diagnose einer HIV-Infektion Ein nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch bedeutsamer medizinischer Zustand, der die Studienteilnahme und/oder das persönliche Wohlbefinden potenziell beeinflussen könnte Erworbene Lipodystrophie und klinisch bedeutsame

hämatologische Anomalien (z. B. Neutropenie und/oder Lymphadenopathie) - Bekannte infektiöse Lebererkrankung - Bekannte Allergien gegen aus E. coli gewonnene Proteinen oder Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteile der Studienmedikation - Familienangehöriger einer an der Durchführung of Studie beteiligten Person - Gefangener oder unfreiwillig eingesperrter Patier - Patienten, die zur Behandlung einer psychiatrisch oder physischen (z. B. einer infektiösen Erkrankt Krankheit zwangsweise stationär behandelt werd Krankheit zwangsweise stationär behandelt werd Krankheit zwangsweise stationär behandelt werd Alle Patienten nterventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.) 4 Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.) 4 Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.) 5 Intitiationsdosis von 0,02 mg/kg 2x täglich für et Woche. - Dosissteigerung auf 0,04 mg/kg 2x täglich für dest der Behandlungszeit. - Die Dosis konnte bis auf 0,08 mg/kg 2x täglich gesteigert werden, wenn der Prüfarzt die metabolische Einstellung für suboptimal hielt. Senkung auf 0,02 mg/kg war möglich, wenn eir höhere Dosis nicht vertragen wurde. - Nach einem Behandlungsjahr oder nachdem die Patienten auf einer stabilen Metreleptindosis eingestellt waren, komtte die Tagesdosis auch n einer Injektion verabreicht werden. - Amendment 3 (11.06.2009): - Die Initiationsphase wurde von einer Woche au einen Monatt verlängert. - Die Dosis konnte bis auf 0,12 mg/kg 2x täglich (bzw. 0,24 mg/kg 1x täglich) gesteigert werden, wenn der Prüfarzt die metabolische Einstellung suboptimal hielt. - Amendment 5 (23.12.2010): - Für Patienten ≤ 40 kg wurde die tägliche Dosis 0,06 mg/kg angepasst. - Für Patienten ≤ 40 kg auf für Männer 2,5 mg un für Frauen 5 mg als Tagesdosis. - Die Injektionen wurden einmal täglich verabreie (Volumina über 1 ml konnten auf 2 Injektionen aufgeteilt werden.) - Dosisanpassungen für Patienten ≤ 40 kg war	Itema	Charakteristikum	Studieninformation
Ursprüngliches Protokoll (02.04.2009): - Initiationsdosis von 0,02 mg/kg 2x täglich für ei Woche. - Dosissteigerung auf 0,04 mg/kg 2x täglich für die Rest der Behandlungszeit. - Die Dosis konnte bis auf 0,08 mg/kg 2x täglich gesteigert werden, wenn der Prüfarzt die metabolische Einstellung für suboptimal hielt. Einstellung hier höhere Dosis nicht vertragen wurde. - Nach einem Behandlungsjahr oder nachdem die Patienten auf einer stabilen Metreleptindosis eingestellt waren, konnte die Tagesdosis auch niener Injektion verabreicht werden. Amendment 3 (11.06.2009): - Die Initiationsphase wurde von einer Woche au einen Monat verlängert. - Die Dosis konnte bis auf 0,12 mg/kg 2x täglich (bzw. 0,24 mg/kg 1x täglich) gesteigert werden, wenn der Prüfarzt die metabolische Einstellung suboptimal hielt. Amendment 5 (23.12.2010): - Für Patienten ≤ 40 kg wurde die tägliche Dosis 0,06 mg/kg angepasst. - Für Patienten > 40 kg galt für Männer 2,5 mg ur für Frauen 5 mg als Tagesdosis. - Die Injektionen wurden einmal täglich verabreid (Volumina über 1 ml konnten auf 2 Injektionen aufgeteilt werden.) - Dosisanpassungen für Patienten ≤ 40 kg waren		Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe	hämatologische Anomalien (z. B. Neutropenie und/oder Lymphadenopathie) - Bekannte infektiöse Lebererkrankung - Bekannte Allergien gegen aus E. coli gewonnenen Proteinen oder Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Studienmedikation - Familienangehöriger einer an der Durchführung der Studie beteiligten Person - Gefangener oder unfreiwillig eingesperrter Patient - Patienten, die zur Behandlung einer psychiatrischen oder physischen (z. B. einer infektiösen Erkrankung) Krankheit zwangsweise stationär behandelt werden Alle Patienten erhielten Metreleptin s. c. Dieses wurde entweder selbst oder durch Eltern bzw. Pflegepersonal verabreicht. Die Dosierung richtete sich nach dem
- Dosisanpassungen für Patienten ≤ 40 kg waren			 Ursprüngliches Protokoll (02.04.2009): Initiationsdosis von 0,02 mg/kg 2x täglich für eine Woche. Dosissteigerung auf 0,04 mg/kg 2x täglich für den Rest der Behandlungszeit. Die Dosis konnte bis auf 0,08 mg/kg 2x täglich gesteigert werden, wenn der Prüfarzt die metabolische Einstellung für suboptimal hielt. Eine Senkung auf 0,02 mg/kg war möglich, wenn eine höhere Dosis nicht vertragen wurde. Nach einem Behandlungsjahr oder nachdem die Patienten auf einer stabilen Metreleptindosis eingestellt waren, konnte die Tagesdosis auch mit einer Injektion verabreicht werden. Amendment 3 (11.06.2009): Die Initiationsphase wurde von einer Woche auf einen Monat verlängert. Die Dosis konnte bis auf 0,12 mg/kg 2x täglich (bzw. 0,24 mg/kg 1x täglich) gesteigert werden, wenn der Prüfarzt die metabolische Einstellung für suboptimal hielt. Amendment 5 (23.12.2010): Für Patienten ≤ 40 kg wurde die tägliche Dosis auf 0,06 mg/kg angepasst. Für Patienten > 40 kg galt für Männer 2,5 mg und für Frauen 5 mg als Tagesdosis. Die Injektionen wurden einmal täglich verabreicht (Volumina über 1 ml konnten auf 2 Injektionen
Patienten > 40 kg konnte die Dosis auf 1,25 mg 2,5 mg pro Tag angepasst werden. Studienziel Patienten mit Diabetes mellitus und/oder	5	Studienziel	0,02 mg/kg nach oben oder unten möglich. Für Patienten > 40 kg konnte die Dosis auf 1,25 mg bis 2,5 mg pro Tag angepasst werden.

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		Population zu untersuchen
6	Zielkriterien (z. B. primäre und	Primäre Endpunkte:
	sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	 Tatsächliche Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis Monat 12 Prozentuale Veränderung des Triglyceridspiegels (nüchtern) von Studienbeginn bis Monat 12
		Sekundäre Endpunkte: - Anteil der Patienten, die folgende Zielwerte erreichen: ○ ≥ 1 % tatsächliche Verringerung des HbA1c oder ≥ 30 % Verringerung des Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 ○ ≥ 1,5 % tatsächliche Verringerung des HbA1c oder ≥ 35 % Verringerung des Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 ○ ≥ 2 % tatsächliche Verringerung des HbA1c oder ≥ 40 % Verringerung des HbA1c oder ≥ 40 % Verringerung des Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 - Tatsächliche und prozentuale Veränderung des Blutzuckerspiegels (nüchtern) von Studienbeginn bis Monat 12 Weitere Endpunkte: - Sicherheit wurde erfasst über unerwünschte Ereignisse (UEs) und schwerwiegende UEs (SUEs). - Tatsächliche Veränderung von HbA1c von Studienbeginn bis zu jedem folgenden Studienbesuch - Tatsächliche und prozentuale Veränderung von Triglyceridspiegel (nüchtern) und Blutzuckerspiegel (nüchtern) von Studienbeginn bis zu jedem folgenden Studienbesuch - Anteil der Patienten mit einem HbA1c > 7 % zu Studienbeginn, welche die folgenden Ziele erreichten: ○ Abnahme auf ≤ 7 % bis Monat 12 ○ Abnahme von ≥ 1 % (tatsächlich) oder auf ≤ 7 % bis Monat 12 - Anteil der Patienten mit Triglyceridspiegel (nüchtern) ≥ 2,26 mmol/l (≥ 200 mg/dl) zu Studienbeginn, welche die folgenden Ziele erreichten: ○ Abnahme auf < 2,26 mmol/l (≥ 200 mg/dl) bis Monat 12 - Anteil der Patienten mit Triglyceridspiegel (nüchtern) > 5,65 mmol/l (> 200 mg/dl) bis Monat 12 - Anteil der Patienten mit Triglyceridspiegel (nüchtern) > 5,65 mmol/l (> 200 mg/dl) zu Studienbeginn, welche die folgenden Ziele erreichten:

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		erreichten: O Abnahme auf < 5,65 mmol/l (< 500 mg/dl) bis Monat 12 O Abnahme von ≥ 30 % oder auf < 5,65 mmol/l (< 500 mg/dl) bis Monat 12 - Anteil der Patienten mit tatsächlicher Abnahme (≥ 1 %, ≥ 1,5 % und ≥ 2 %) des HbA1c bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen in oder nach Monat 3 bis Monat 12 - Anteil der Patienten mit prozentualer Abnahme (≥ 30 %, ≥ 35 % und ≥ 40 %) des Triglyceridspiegels (nüchtern) bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen in oder nach Monat 3 bis Monat 12 - Tatsächliche Veränderung von Studienbeginn zu jedem Studienbesuch (bis Monat 12) für Alanin- Amino-Transferase (ALT) und Aspartat-Amino- Transferase (AST)
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	k. A.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekte, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend.
9	Verblindung	Die Studie FHA101 wurde offen durchgeführt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	Kategoriale Variablen: Darstellung der Anzahl und des prozentualen Anteils der Patienten Kontinuierliche Variablen: Darstellung der Anzahl der Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum. Für die primären Endpunkte waren alle statistischen Tests zweiseitig mit Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ und Darstellung des 95 %-Konfidenzintervalls.
Result	T	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	In die Studie FHA101 wurden 41 Patienten eingeschlossen. Bei 24 Patienten erfolgte ein vorzeitiger Studienabbruch (10 Patienten auf eigenen Wunsch, 7 Patienten aufgrund ärztlicher Entscheidung, 3 Patienten aufgrund von UEs, 1 Todesfall, 1 Patient

Itema	Charakteristikum	Studieninformation		
		Lost to Follow-up).		
13	Rekrutierung	Erster Patient eingeschlossen: 30.03.2009 Letzter Patient eingeschlossen: 23.01.2014 Datum des Studienberichts: 07.11.2016		
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt.		
16 Anzahl der ausgewerteten Patienten		Für die Auswertung der Sicherheit und Wirksamkeitsendpunkte wurden folgende Patientenzahlen ausgewertet: Full Analysis Set: 38 Patienten Safety Analysis Set: 41 Patienten		
a: nach TREND 2004.				

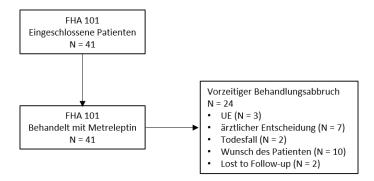


Abbildung 4-9: Flow-Chart der Patienten in der Studie FHA101

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter "Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NIH 991265/20010769

Studie: NIH 991265/20010769

Tabelle:	Liste	der für	die	Bewertung	herangezogenen	Ouellen
Lunciici		uci iui	uic	De mer caring	mer uniperoperien	V acres

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel			
Aegerion Pharmaceuticals 2016. Clinical Study	[53]			
Report 991265 and 20010769: Long Term Efficacy				
and Safety of Leptin Replacement in the Treatment of				
Patients with Lipodystrophy				
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:				
Einstufung als randomisierte Studie				
\square ja \rightarrow Bewertung der Punkte 1 und 2 für rando	misierte Studien			
	randomisierte Studien			
Angaben zum Kriterium:				
	ge, offene, monozentrische Dosis-Eskalations-Studie, einer kurzzeitigen Leptin-Substitution bei Patienten mit			
übernommen werden. Diese Studie ist el	Studie NIH 991265 in die Studie NIH 20010769 benfalls einarmig, offen und monozentrisch mit dem Ziel und Wirksamkeit von Metreleptin bei Patienten mit LD.			
4				
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeug	gung der Randomisierungssequenz			
☐ ja ☐ unklar ☐ nein				
Angaben zum Kriterium; falls unklar od	der nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:			
Nicht zutreffend.				
für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Pa	rallelität der Gruppen			
☐ ja ☐ unklar ⊠ nein				
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:				
Die Studie war einarmig.				
2				
2. <u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")				

	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:					
	Nicht zutreffend.					
	<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren					
	☐ ja ☐ unklar [⊠ nein				
	Angaben zum Kriterium; fa	lls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:				
	Die Studie war einarmig.					
3.	3. Verblindung von Patienten und b	ehandelnden Personen				
	Patient:					
	☐ ja ☐ unklar [⊠ nein				
	Angaben zum Kriterium; obligate	Begründung für die Einstufung:				
	Die Studie wurde offen durchgef	ührt.				
	behandelnde bzw. weiterbehandel	inde Personen:				
	☐ ja ☐ unklar [⊠ nein				
	Angaben zum Kriterium; obligate	e Begründung für die Einstufung:				
	Die Studie wurde offen durchgef	ührt.				
4.	4. Ergebnisunabhängige Berichterst	attung aller relevanten Endpunkte				
	⊠ ja □ unklar [nein nein				
	Angaben zum Kriterium; falls u	nklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:				
5.	5. Keine sonstigen (endpunktübergr	eifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können				
	⊠ ja □ nein					
	Angaben zum Kriterium; falls no	ein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:				
	Einstufung des Verzerrungspotenzials randomisierte Studien durchzuführen	s der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für):				
	niedrig hoch					

_	Begründung für die Einstufung: Nicht zutreffend.
_	None Zutterrend.
Verz	errungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
andpu	nkt: Todesfälle – weitere Untersuchungen
1.	Verblindung der Endpunkterheber
	☐ ja ☐ unklar ☒ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Die Studie wurde offen durchgeführt.
_	
2.	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
	∑ ja ☐ unklar ☐ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	∑ ja □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	- Inguest Zum Mineram, tane nem, <u>sengare</u> 2 egranding für die Zimedrang.
	instufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für andomisierte Studien durchzuführen):
10	niedrig hoch
	Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12 - weitere Untersuchungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

Nicht zutreffend.

Dossie	er zur Nutzen	bewertung – M	Iodul 4 A	Stand: 27.09.2018
Medizii	nischer Nutzen,	medizinischer Zu	satznutzen, Pat	ientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
	_	_	_	
	☐ ja	unklar unklar	⊠ nein	
	Angaben zu	um Kriterium; <u>obl</u>	<u>igate</u> Begründu	ng für die Einstufung:
	Die Studie	wurde offen durch	ngeführt.	
2.	Adäquate Un	nsetzung des ITT	-Prinzips	
	⊠ ja	unklar unklar	☐ nein	
	Angaben z	zum Kriterium; fal	lls unklar oder i	nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Frachnicuna	hhängige Rericht	erstattung die	ses Endpunkts alleine
٥.			_	es Enapaires arene
	⊠ ja	unklar unklar	nein	
	Angaben z	zum Kriterium; fal	lls unklar oder i	nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Keine sonstig	gen (endpunktspe	ezifischen) Asp	ekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	☐ nein		
	Angaben 2	zum Kriterium; fal	lls nein, obligat	Begründung für die Einstufung:
Ei	instufung des V	/erzerrungspoter	nzials der Erge	bnisse des Endpunkts (ausschließlich für
ra	ndomisierte St	tudien durchzufü	hren):	
	☐ niedrig	☐ h	och	
	Begründung fü	r die Einstufung:		
_	Nicht zutre	effend.		
_				
Endpu	nkt: Unerwüns	schte Ereignisse -	- weitere Unter	rsuchungen
1.	Verblindung	der Endpunkter	heber	
	☐ ja	unklar	⊠ nein	
		_	_	ng für die Einstufung:
				ing fur the Emisturing.
	Die Studie	wurde offen durch	ngeführt.	
_	A 100	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		
2.	Adäquate Un	nsetzung des ITT	-Prinzips	

izinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeut ja	e Einstufung:
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja	
3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine	
3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine	
	e Einstufung:
	e Einstufung:
	e Einstufung:
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die	e Einstufung:
	e Einstufung:
	uon lyännon
4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führ	ren konnen
⊠ ja □ nein	
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung	; :
□ niedrig □ hoch	
Begründung für die Einstufung:	
Nicht zutreffend.	
lpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	
1. Verblindung der Endpunkterheber	
☐ ja ☐ unklar ☑ nein	
Angaben zum Kriterium: obligate Regründung für die Einstufung:	
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:	
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Die Studie wurde offen durchgeführt.	
Die Studie wurde offen durchgeführt.	
Die Studie wurde offen durchgeführt. 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	
Die Studie wurde offen durchgeführt.	
Die Studie wurde offen durchgeführt. 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	e Einstufung:

	🛛 ja	unklar	nein
		_	_
	Angaben z	um Kriterium; fal	lls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
]	Kaina canctig	an (andnunktens	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
1		_	zinschen) Aspekte, die zu verzerrungen fum en konnen
	⊠ ja	☐ nein	
	Angaben z	um Kriterium; fal	lls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Cin [,]	stufung des V	erzerrungspoten	nzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für
		udien durchzufü	
	niedrig	☐ h	och
В	Begründung für	die Einstufung:	
	Nicht zutref	CC 1	
	TVICIL ZUITCI	ffend.	
	TVICIL ZUITCI	itend.	
	TVICIL ZUICI	ffend.	
ınk			nd von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen
	kt: Therapieal	bbrüche aufgrun	nd von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen heber
	kt: Therapieal Verblindung (bbrüche aufgrun der Endpunkterl	heber
	kt: Therapieal Verblindung o □ ja	bbrüche aufgrun der Endpunkterl □ unklar	heber nein
	kt: Therapieal Verblindung o	bbrüche aufgrun der Endpunkterl unklar m Kriterium; obli	heber ☑ nein igate Begründung für die Einstufung:
	kt: Therapieal Verblindung o	bbrüche aufgrun der Endpunkterl □ unklar	heber ☑ nein igate Begründung für die Einstufung:
,	kt: Therapieal Verblindung o ja Angaben zu Die Studie v	bbrüche aufgrun der Endpunkterl unklar m Kriterium; obli	heber nein igate Begründung für die Einstufung: ngeführt.
	kt: Therapieal Verblindung o ja Angaben zu Die Studie v	bbrüche aufgrun der Endpunkterl unklar m Kriterium; obli	heber nein igate Begründung für die Einstufung: ngeführt.
,	kt: Therapieal Verblindung o ja Angaben zu Die Studie v Adäquate Um	bbrüche aufgrun der Endpunkterl unklar m Kriterium; obli wurde offen durch setzung des ITT unklar	heber igate Begründung für die Einstufung: ngeführt. Prinzips
,	kt: Therapieal Verblindung o ja Angaben zu Die Studie v Adäquate Um	bbrüche aufgrun der Endpunkterl unklar m Kriterium; obli wurde offen durch setzung des ITT unklar	heber
,	kt: Therapieal Verblindung o ja Angaben zu Die Studie v Adäquate Um	bbrüche aufgrun der Endpunkterl unklar m Kriterium; obli wurde offen durch setzung des ITT unklar	heber
	kt: Therapical Verblindung o ja Angaben zu Die Studie v Adäquate Um ja Angaben zu	bbrüche aufgrun der Endpunkterl unklar m Kriterium; obli wurde offen durch setzung des ITT unklar um Kriterium; fal	heber
	kt: Therapical Verblindung o ja Angaben zu Die Studie v Adäquate Um ja Angaben zu Ergebnisunab	bbrüche aufgrun der Endpunkterl unklar m Kriterium; obli wurde offen durch setzung des ITT unklar um Kriterium; fal	heber
	kt: Therapieal Verblindung o ja Angaben zu Die Studie v Adäquate Um ja Angaben zu Ergebnisunah	bbrüche aufgrun der Endpunkterl unklar m Kriterium; obli wurde offen durch setzung des ITT unklar um Kriterium; fal	heber

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Asp	ekte, die zu Verzerrungen führen können
⊠ ja □ nein	
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate	e Begründung für die Einstufung:
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Erge randomisierte Studien durchzuführen):	bnisse des Endpunkts (ausschließlich für
☐ niedrig ☐ hoch	
Begründung für die Einstufung:	
Nicht zutreffend.	
Studie: FHA101 Studie: FHA101	ir Beschreibung von Verzerrungsaspekten für
Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogener	n Quellen
Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Aegerion Pharmaceuticals 2016. Clinical Study Report FHA101 (MB002-002): An Open-Label Treatment Protocol to Provide Metreleptin for the Treatment of Diabetes Mellitus and/or Hypertriglyceridaemia Associated with Lipodystrophy.	[54]
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:	
Einstufung als randomisierte Studie	
☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für rando	omisierte Studien
	randomisierte Studien
Angaben zum Kriterium:	
Sicherheit und Wirksamkeit von Metrel- mellitus und/oder Hypertriglyceridämie	offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der eptin bei Patienten mit LD assoziiert mit Diabetes Durch die Studie FHA101 wurde Patienten mit LD der s Expanded-Access-Programms ermöglicht.

1.	<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
	☐ ja ☐ unklar ☐ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Nicht zutreffend.
	<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen
	☐ ja ☐ unklar ☒ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Die Studie war einarmig.
2.	
	<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")
	☐ ja ☐ unklar ☐ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Nicht zutreffend.
	<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren
	☐ ja ☐ unklar ☒ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	Die Studie war einarmig.
3.	Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
	Patient:
	☐ ja ☐ unklar ☒ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Die Studie wurde offen durchgeführt.
	behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:
	☐ ja ☐ unklar ☒ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Die Studie wurde offen durchgeführt.

	Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
5.	Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
٥.	
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	nstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für ndomisierte Studien durchzuführen):
	niedrig hoch
	Begründung für die Einstufung:
_	Nicht zutreffend.
_	
R Verz	zerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
	errangouspence aux Enapannessene pro Enapannes
Endpu	nkt: Todesfälle – weitere Untersuchungen
1.	Verblindung der Endpunkterheber
	☐ ja ☐ unklar ☒ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung: Die Studie wurde offen durchgeführt.
2	Die Studie wurde offen durchgeführt.
2.	Die Studie wurde offen durchgeführt. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
2.	Die Studie wurde offen durchgeführt. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ☑ ja ☐ unklar ☐ nein
2.	Die Studie wurde offen durchgeführt. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
2.	Die Studie wurde offen durchgeführt. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ☑ ja ☐ unklar ☐ nein
2.	Die Studie wurde offen durchgeführt. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ☑ ja ☐ unklar ☐ nein
2.	Die Studie wurde offen durchgeführt. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ☑ ja ☐ unklar ☐ nein

	Stand: 27.09.2018
edizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit the	erap. bedeutsamem Zusatznutzen
🛛 ja 🗌 unklar 🗌 nein	
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begrüne	dung für die Einstufung:
	0
4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerr	rungen fuhren konnen
ja □ nein	
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die	Einstufung:
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunk randomisierte Studien durchzuführen):	tts (ausschließlich für
randomisier te Studien durchzurum en):	
☐ niedrig ☐ hoch	
Begründung für die Einstufung:	
Nicht zutreffend.	
adnumbt. Vonändomung des IIb A 1e und den Tuigbreenide bis Menet 12	weitene Untergrehungen
ndpunkt: Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12	– weitere Untersuchungen
ndpunkt: Veränderung des HbA1c und der Triglyceride bis Monat 12 - 1. Verblindung der Endpunkterheber	– weitere Untersuchungen
1. Verblindung der Endpunkterheber	– weitere Untersuchungen
 Verblindung der Endpunkterheber □ ja □ unklar ☑ nein 	
1. Verblindung der Endpunkterheber	
1. Verblindung der Endpunkterheber ☐ ja ☐ unklar ☒ nein	
 Verblindung der Endpunkterheber □ ja □ unklar ☑ nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung 	
1. Verblindung der Endpunkterheber ☐ ja ☐ unklar ☒ nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung Die Studie wurde offen durchgeführt.	
 Verblindung der Endpunkterheber ja unklar nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung Die Studie wurde offen durchgeführt. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips 	
1. Verblindung der Endpunkterheber ☐ ja ☐ unklar ☒ nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung Die Studie wurde offen durchgeführt.	
 Verblindung der Endpunkterheber ja unklar nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung Die Studie wurde offen durchgeführt. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips 	y:
 Verblindung der Endpunkterheber □ ja □ unklar □ nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung □ Die Studie wurde offen durchgeführt. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips □ ja □ unklar □ nein 	y:
 Verblindung der Endpunkterheber □ ja □ unklar □ nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung □ Die Studie wurde offen durchgeführt. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips □ ja □ unklar □ nein 	y:
 Verblindung der Endpunkterheber	y:
 Verblindung der Endpunkterheber	dung für die Einstufung:
ja unklar nein Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung Die Studie wurde offen durchgeführt. 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein	dung für die Einstufung:
 Verblindung der Endpunkterheber	dung für die Einstufung:
1. Verblindung der Endpunkterheber ja	dung für die Einstufung:
1. Verblindung der Endpunkterheber ja	dung für die Einstufung:
1. Verblindung der Endpunkterheber ja	dung für die Einstufung:
1. Verblindung der Endpunkterheber ja	dung für die Einstufung:

	⊠ ja □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Fin	nstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für
	ndomisierte Studien durchzuführen):
	niedrig hoch
E	Begründung für die Einstufung:
_	Nicht zutreffend.
un	kt: Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12 – weitere Untersuchungen
	Verblindung der Endpunkterheber
	☐ ja ☐ unklar ☒ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Die Studie wurde offen durchgeführt.
	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
•	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ☑ ja ☐ unklar ☐ nein
•	
•	⊠ ja □ unklar □ nein
•	⊠ ja □ unklar □ nein
•	ja
•	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
•	ja

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A

	Begründung für die Einstufung:
_	Nicht zutreffend.
Endpui	nkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen
1.	Verblindung der Endpunkterheber
	☐ ja ☐ unklar ☒ nein
	Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
	Die Studie wurde offen durchgeführt.
2.	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
	⊠ ja □ unklar □ nein
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
4.	Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
₹.	
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	nstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für ndomisierte Studien durchzuführen):
	☐ niedrig ☐ hoch
	Begründung für die Einstufung:
_	Nicht zutreffend.
_	

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

1.	Verblindung	der Endpunkterl	neber
	☐ ja	unklar	⊠ nein
	Angaben zu	ım Kriterium; <u>obli</u>	gate Begründung für die Einstufung:
	Die Studie v	wurde offen durch	geführt.
2	Adamata IIm	acatauna das ITT	Duinging
2.	_	nsetzung des ITT	-r mizips
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
3.	Ergebnisunal	ohängige Berichte	erstattung dieses Endpunkts alleine
	⊠ ja	unklar	nein nein
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
4.	Keine sonstig	en (endpunktspe	zifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	⊠ ja	☐ nein	
	Angaben z	um Kriterium; fal	ls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
		erzerrungspoten udien durchzufül	zials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für hren):
	niedrig	☐ h	och
	Begründung für	r die Einstufung:	
_	Nicht zutre	ffend.	

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

werden (A: endpunktubergreifend; B: endpunktspezifisch).
A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:
Einstufung als randomisierte Studie
☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
☐ nein : Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, <u>oder</u> die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden. → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien
Angaben zum Kriterium:
1. <u>für randomisierte Studien:</u>
Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
ja : Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).
unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.
nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
<u>für nicht randomisierte Studien:</u>
Zeitliche Parallelität der Gruppen
ja : Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.	für randomisierte Studien:
	Verdeckung der Gruppenzuteilung ("allocation concealment")
	 ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu: Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer) Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
	unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
	nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
	für nicht randomisierte Studien:
	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren
	 ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu: Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind. Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).
	unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.
	nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
3.	Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
	Patient:
	ja: Die Patienten waren verblindet.
	unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
	nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:
ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
 Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob "übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.

	Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.
	ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
5.	Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können z. B.
	 zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien intransparenter Patientenfluss Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten: Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen). Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen). Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde. Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.
	□ ja
	nein nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	stufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für domisierte Studien durchzuführen):
Bev	Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen vertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.
	niedrig : Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch ee endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

	unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
	nein: Keines der unter "ja" genannten drei Merkmale trifft zu.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
_	
3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
	Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
	☐ ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
ı.	Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
	z.B.
	 relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen unplausible Angaben
	Anwendung inadäquater statistischer Verfahren
	□ ja
	nein nein
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit "hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit "hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.