

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Metreleptin

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2019

Die vorliegende Version 1.1. vom 19. Februar 2019 ersetzt Version 1.0 der Nutzenbewertung vom 02. Januar 2019.

Es wurden formale Änderungen auf den Seiten 41 (Tabelle 16), 42 (Tabelle 18) und 63 vorgenommen. Die Änderungen dienen der sachlichen Richtigstellung. Das Bewertungsergebnis wird durch diese Änderungen nicht beeinflusst.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	8
1 Einführung	9
2 Nutzenbewertung	11
2.1 Fragestellung.....	11
2.2 Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	11
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	13
2.4 Studiencharakteristika	13
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	27
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	27
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	28
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene.....	35
2.5.4 Statistische Methoden.....	35
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	38
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	38
2.6.2 Mortalität.....	45
2.6.3 Morbidität.....	45
2.6.4 Sicherheit	48
2.6.5 Subgruppenauswertung.....	55
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	58
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Metreleptin	58
3.2 Design und Methodik der Studien	58
3.3 Wirksamkeit	60
3.4 Lebensqualität	61
3.5 Sicherheit.....	61
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
5 Zusammenfassung der Bewertung	64
Referenzen	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie NIH 991265 / 20010769.....	13
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie FHA101	18
Tabelle 3:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie NIH 991265 / 20010769.....	21
Tabelle 4:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie FHA101	23
Tabelle 5:	Charakterisierung der Intervention in der Studie NIH 991265 / 20010769.....	24
Tabelle 6:	Charakterisierung der Intervention in der Studie FHA101	26
Tabelle 7:	Charakterisierung der Intervention gemäß Fachinformation Metreleptin.....	26
Tabelle 8:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101.....	27
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	29
Tabelle 10:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	30
Tabelle 11:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	32
Tabelle 12:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie NIH 991265.....	34
Tabelle 13:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie NIH 2001076.....	34
Tabelle 14:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie FHA101	35
Tabelle 15:	Analysepopulationen in Studie NIH 991265 / 20010769 und Studie FHA101	38
Tabelle 16:	Allgemeine Angaben Studie NIH 991265 / 20010769 - Sicherheitspopulation.....	40
Tabelle 17:	Allgemeine Angaben Studie FHA101	41
Tabelle 18:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101 - Sicherheitspopulation.....	42
Tabelle 19:	Ergebnisse zum Endpunkt Todesfälle in Studie NIH 991265 / 20010769 – SAS.....	45
Tabelle 20:	Ergebnisse zum Endpunkt Todesfälle in Studie FHA101 – SAS	45
Tabelle 21:	Ergebnisse zum Endpunkt tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12 in Studie NIH 991265 / 20010769 – Full Analysis Set	46
Tabelle 22:	Ergebnisse zum Endpunkt tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12 in Studie FHA101 – Full Analysis Set.....	46
Tabelle 23:	Ergebnisse zum Endpunkt prozentuale Veränderung der Triglyceride (nüchtern) bis Monat 12 in Studie NIH 991265 / 20010769 – Full Analysis Set.....	47
Tabelle 24:	Ergebnisse zum Endpunkt prozentuale Veränderung der Triglyceride (nüchtern) bis Monat 12 in Studie FHA101 – Full Analysis Set.....	47
Tabelle 25:	Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der NIH 991265 / 20010769 - SAS.....	49
Tabelle 26:	Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der FHA101 - SAS.....	49

Tabelle 27: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA, Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie NIH 991265 / 20010769 - SAS	50
Tabelle 28: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA, Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie FHA101 - SAS.....	52
Tabelle 29: Ergebnisse zur Subgruppe PL in den Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101 – Sicherheitspopulation	55
Tabelle 30: Ergebnisse zur Subgruppe LD-Typ in der NIH 991265 / 20010769 - SAS	56
Tabelle 31: Ergebnisse zur Subgruppe LD-Typ in der FHA101 - SAS.....	56
Tabelle 32: Ergebnisse zur Subgruppe nach Alter in Studie NIH 991265 / 20010769 – SAS.....	57
Tabelle 33: Ergebnisse zur Subgruppe nach Alter in Studie FHA101 – SAS.....	57
Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101.....	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign Studie NIH 991265 / 20010769.....	18
Abbildung 2: Studiendesign Studie FHA101.....	21

Abkürzungsverzeichnis

AGL	Acquired Generalized Lipodystrophy, Erworbene generalisierte Lipodystrophie
APL	Acquired Partial Lipodystrophy, Erworbene partielle Lipodystrophie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
CGL	Congenital Generalized Lipodystrophy, Kongenitale generalisierte Lipodystrophie
CRF	Case Report Form
E. coli	Escherichia coli
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FPLD	Familial Partial Lipodystrophy, Familiäre partielle Lipodystrophie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GL	Generalisierte Lipodystrophie
HbA1c	Glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LD	Lipodystrophie
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NIH	National Institute of Health
PL	Partielle Lipodystrophie
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistische Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n

SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WOCF	Worst observation carried forward

Hintergrund

Metreleptin (Myalepta®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Metreleptin in seiner Sitzung am 19. Dezember 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 28. September 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Lipodystrophie

Lipodystrophien (LD) bezeichnen eine sehr seltene Gruppe heterogener Stoffwechselerkrankungen, die durch den irreversiblen Verlust des subkutanen Fettgewebes charakterisiert sind.

Ätiologisch (angeboren oder erworben) sowie nach Verteilung des subkutanen Fettgewebeverlustes (generalisiert oder partiell) unterscheidet man vier Formen der Lipodystrophie:

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

Bei den generalisierten Formen ist der gesamte Körper vom Verlust des subkutanen Fettgewebes betroffen, während sich die partiellen Formen nur an Teilen des Körpers manifestieren. Allen Lipodystrophie-Formen ist gemein, dass Patienten durch Störungen des Stoffwechsels unter anderem schwere Hypertriglyceridämien, bis hin zur Pankreatitis entwickeln. Es kommt zu Einlagerung von Fett in verschiedene Organe, welche in Insulinresistenz, Diabetes mellitus, polyzystisches Ovarsyndrom und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung resultieren. Letztere kann im Verlauf in eine Leberzirrhose und der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms münden. Zusätzlich besteht das Risiko von vaskulären Komplikationen, wie frühzeitige koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkte; häufige Mortalitätsursachen bei Patienten mit LD. Durch das vollständige oder teilweise Fehlen von subkutanem Fettgewebe entsteht ein Leptinmangel im Körper der Betroffenen. Das Hormon Leptin, was hauptsächlich in Fettzellen (Adipozyten) produziert wird, ist für das Hunger- und Sättigungsgefühl sowie für Funktionen des Fettstoffwechsels zuständig [11,21,23,24].

Die *angeborene generalisierte Lipodystrophie*, auch Berardinelli-Seip-Syndrom genannt, wird autosomal-rezessiv vererbt und kennzeichnet sich durch nahezu vollständigen, subkutanen Fettgewebemangel ab Geburt oder Säuglingsalter bei den Betroffenen, wodurch Muskeln und Venen auffällig hervortreten. Komplikationen wie Diabetes mellitus, Pankreatitis, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und Leberzirrhose entstehen häufig frühzeitig. Durch die Einlagerung von Triglyzeriden und freien Fettsäuren in Leber und Milz sowie durch schwere Insulinresistenz entstehen Folgeerkrankungen, wie Acanthosis nigricans, Hepatomegalie und unersättlicher Appetit. Die *familiäre partielle Lipodystrophie* beschreibt eine Gruppe von Erkrankungen, die vorwiegend autosomal-dominant vererbt werden und sich kennzeichnen durch subkutanen Fettverlust an Armen, Beinen, Gesäß und Hüfte, typischerweise mit Beginn der Pubertät. Im Kindesalter ist die Fettverteilung noch normal. Im Verlauf kommt es zu zunehmendem Fettabbau aus dem vorderen Bauchraum und Brust. Insbesondere bei Frauen kommt es häufig zur vermehrten subkutanen Fettansammlung im Gesicht, Hals, Nacken sowie intraabdominell, was zu einem cushingoiden Aussehen führt. Stoffwechselkomplikationen wie Diabetes mellitus und Hypertriglyceridämie sowie geringes HDL-Cholesterin treten meist im Erwachsenenalter auf mit

erhöhtem Risiko für koronare Herzkrankheit und gelegentlich auch eine frühe Kardiomyopathie [11,22,24].

Bei Betroffenen mit *erworbener generalisierter Lipodystrophie*, auch Lawrence-Syndrom, zeigt sich der Fettverlust am ganzen Körper, inklusive der Hand- und Fußsohlen. Die Krankheit beginnt meist im Kindes- oder Jugendalter (ist jedoch in jedem Lebensalter möglich) über mehrere Monate bis Jahre, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (3:1) und das Ausmaß individuell variabel ist. Bei einigen Patienten bleibt im Bereich des Gesichtes und des Halses Fettgewebe bestehen. Eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen (jugendliche Dermatomyositis, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom) und Pannikulitis wird angenommen. Bei der *erworbenen partiellen Lipodystrophie*, auch Barraquer-Simons-Syndrom, erfolgt der Fettverlust in kraniokaudaler Richtung, der sich zunächst im Gesicht und Hals, später an den Armen, Schultern und Rumpf manifestiert. An den Beinen, Gesäß und Hüften bleibt das Fett normalerweise erhalten, wobei es hier zu einer vermehrten Akkumulation des Fettgewebes kommt. Frauen sind in der Regel häufiger betroffen als Männer (4:1), der Krankheitsbeginn liegt im Kindes- und Jugendalter. Auch hier wird eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen (insbesondere membranproliferative Glomerulonephritis und systemischer Lupus erythematoses) angenommen, zudem weisen viele Betroffene eine niedrige Komplementfaktor 3 (C3)-Konzentration im Serum auf. Komplikationen des Stoffwechsels, wie Hypertriglyceridämie, Insulinresistenz oder Diabetes mellitus treten bei dieser Form der LD im Vergleich deutlich weniger auf [11,21,22,23,24].

Die geschätzte Prävalenz der Lipodystrophie in Europa liegt bei 2,63 pro 1 Million Einwohner, dabei wird die Prävalenz für die generalisierte LD mit 0,96 und für die partielle LD von 1,67 pro 1 Million Einwohner angenommen [16].

Die Behandlung von Lipodystrophie bei Betroffenen erfolgt vorwiegend symptomatisch mit Fokus auf die schweren Stoffwechseleränderungen und zielt darauf ab, Folgeerkrankungen zu vermeiden oder abzumildern. Grundlage der Therapie der metabolischen Folgen einer Lipodystrophie ist eine Ernährungstherapie, die durch eine gezielte Bewegungstherapie ergänzt wird. Medikamentöse Therapien waren bisher nicht verfügbar.

Wirkstoff Metreleptin

Metreleptin (Myalepta®) ist ein rekombinantes humanes Leptinanalogen, was in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystropie (LD) eingesetzt wird. Metreleptin wird in *Escherichia coli* Zellen mit rekombinanter DNA-Technik hergestellt und ist als Pulver (11,3 mg) zur Herstellung einer Injektionslösung verfügbar.

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Metreleptin (Myalepta®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [7]:

- Patienten mit Lipodystropie (LD):
 - 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.

2.2 Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff

Zulassungsstudie

- **NIH 991265 / 20010769:** Metreleptin. Langfristige Wirksamkeit und Sicherheit des Leptinersatzes bei der Behandlung von Patienten mit Lipodystrophie [4].

Supportive Studien

- **FHA101 (MB002-002):** Metreleptin. Ein Open-Label-Behandlungsprotokoll zur Bereitstellung von Metreleptin zur Behandlung von Diabetes mellitus und/oder Hypertriglyceridämie im Zusammenhang mit Lipodystrophie [8].
- **MEASURE:** Metreleptin Wirksamkeits- und Sicherheitsregister; Protokoll-Nr. AEGR-734-400 [5,9].

Die Measure-Studie ist eine über 10 Jahre (voraussichtlich bis 2029) laufende PASS-Studie (Post-Authorization Safety Study) des pharmazeutischen Unternehmers im AWG, für die noch keine Ergebnisse vorliegen. Zudem wurde mittels Studienregisterrecherche eine im November 2014 abgeschlossene randomisierte placebo-kontrollierte Studie eines anderen Sponsors zur Leptinersatztherapie bei Patienten mit Lipodystrophie identifiziert. Untersucht wurden die Auswirkungen von Leptin auf die Nahrungsaufnahme, die Insulinresistenz, die Insulinresektion und die hepatischen und intramuskulären Triglyceridspeicher in dieser Patientenpopulation. Für die Studie ist lediglich ein Registereintrag verfügbar [26], Ergebnisse sind nicht veröffentlicht.

Weitere Untersuchungen

NIH-Follow-up-Studie

Der pU reicht mit dem Nutzendossier zusätzlich Ergebnisse einer Nachbeobachtungsstudie ein, nachfolgend NIH-Follow-up-Studie genannt [6]. Ziel der Studie war es die Auswirkungen der Leptinersatztherapie bei Patienten mit generalisierter und partieller Lipodystrophie retrospektiv zu

bewerten. Dabei sollte die Stichprobe über die klinische Studie hinaus erhöht werden, die Krankheitslast der Lipodystrophie vor der Einnahme von Metreleptin charakterisiert sowie der Einfluss von Metreleptin auf die Gesundheit der Patienten beschrieben werden [6].

Die Daten dieser Nachbeobachtungsstudie wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die wesentlichen Gründe hierfür sind:

Bei der NIH-Follow-up-Studie handelt es sich um eine retrospektive, deskriptive Datenauswertung von mit Metreleptin behandelten Lipodystrophie-Patienten. Die Datenbasis stellen Krankenakten von Patienten aus der Studie NIH 991265 / 20010769 sowie fünf weiteren mit Metreleptin behandelten Patienten. Insgesamt waren 112 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Im Fokus der Untersuchung stand die Verbesserung der klinischen Krankheitszeichen und der Symptomatik durch die Behandlung mit Metreleptin. Dazu wurden folgende Parameter bewertet: Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit, weibliche Fortpflanzung, Bluthochdruck, Hyperphagie, Herzanomalie, Nierenanomalie, erhöhte 24-Stunden-Proteinausscheidung, Leberanomalie, erhöhte ALT- oder AST-Werte, Pankreatitis, Verlust der Fähigkeit zur Ausübung der Arbeit/Schule. Eine entsprechende Validierung der Parameter in der vorliegenden Indikation sowie eine Herleitung der Patientenrelevanz wurden nicht dargelegt. Da die herangezogenen Krankenakten nicht zu Studienzwecken erstellt wurden und eine Beschreibung der Untersuchungen während, sowie der zeitliche Ablaufplan der Nachbeobachtung entfällt, fehlen wesentliche Informationen zur Datenerhebung der einzelnen Parameter für die Nachbeobachtungsstudie. Ein Datenbankabruf zur Analyse der erforderlichen Parameter bietet aufgrund dessen unvollständige und ungenaue Datensätze; dies steht in engem Zusammenhang mit der Menge und Genauigkeit der in der Krankenakte erfassten Informationen. Die retrospektive Untersuchung zur Langzeitwirkung von Metreleptin bei Lipodystrophie stützt sich zudem auf Ergebnisse nicht validierter Laborwerte und Surrogate, die in Kombination mit der vorliegenden, unklaren Datenerhebung keine weiterführenden Aussagen zum Einfluss der Therapie auf Morbidität und Sicherheit zulassen. Die dargelegten Unsicherheiten der Daten ergeben sich auch für die Bewertung der Mortalität während des Langzeit-Follow-ups. Limitationen zur Ermittlung des Überlebensstatus zeigen sich unter anderem als Unklarheiten im Hinblick auf die Art, Zeitpunkte, Endpunkterheber und Diagnosestellung. In der Summe der vorliegenden Limitationen sind die Ergebnisse der NIH-Follow-up-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Vergleich NIH-Follow-up-Studie mit natürlicher Verlaufsstudie zur Lipodystrophie

Der pU reicht mit dem Nutzendossier zusätzlich Daten eines Vergleichs zwischen der NIH-Follow-up-Studie und einer natürlichen Verlaufsstudie mit generalisierten und partiellen Lipodystrophie-Patienten ein [3]. Dabei wurden 103 mit Metreleptin behandelte Patienten (NIH-Follow-up-Studie) mit 230 Therapie-naiven LD-Patienten gematcht und miteinander verglichen.

Die natürliche Verlaufsstudie ist eine retrospektive, nicht interventionelle, beobachtende, geschlossene Kohorten-Längsstudie, die die klinischen und demographischen Merkmale von Patienten mit generalisierter Lipodystrophie und partieller Lipodystrophie bewertet.

Basierend auf den zuvor beschriebenen Limitationen der NIH-Follow-up-Studie werden die Ergebnisse des Vergleichs mit der natürlichen Verlaufsstudie ebenfalls nicht herangezogen, da von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen wird.

Im Rahmen der Zulassung durch die EMA wurden die NIH-Follow-up-Studie und der Vergleich mit der natürlichen Verlaufsstudie mit Lipodystrophie-Patienten nicht berücksichtigt.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Metreleptin wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Metreleptin
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [20].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie NIH 991265 / 20010769 und Publikationen zur Studie [4,12,13,15,17,18,19].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie FHA101 und Publikationen zur Studie [8,10,14,25].

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Metreleptin basieren auf der Zulassungsstudie NIH 991265 / 20010769 und der Studie FHA101. Die Studien und die Intervention werden in den Tabellen 1-7 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie NIH 991265 / 20010769

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studien NIH 991265 und NIH 20010769 sind offene, monozentrische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Leptinsubstitution mit Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie (LD).</p> <p>Die Studie NIH 991265, eine offene, monozentrische Dosis-Eskalationsstudie zur kurzzeitigen (bis zu acht Monaten) Leptinsubstitution bei Patienten mit LD, ging fließend in die Studie NIH 20010769, eine offene monozentrische Studie zur Langzeitbeobachtung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Leptinsubstitution bei Patienten mit LD, über. Daher werden die beiden Studien als eine Studie betrachtet und dargestellt.</p>
Population	<p>NIH 991265 / 20010769</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: <ul style="list-style-type: none"> ○ NIH 991265: Personen > 5 Jahre¹⁾ ○ NIH 2001076: Personen ≥ 6 Monate²⁾ • Klinisch bedeutsame Lipodystrophie basierend auf der körperlichen Untersuchung als Abwesenheit von Fett außerhalb des Bereichs einer normalen Variation und/oder vom Patienten als entstellender Faktor identifiziert. • Zirkulierender Leptinspiegel: <ul style="list-style-type: none"> ○ NIH 991265: ≤ 8,0 ng/ml bei Frauen und ≤ 6,0 ng/ml bei Männern³⁾ ○ NIH 2001076: < 12,0 ng/ml bei Frauen und < 8,0 ng/ml bei Männern; Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren < 6 ng/ml⁴⁾ • Vorhandensein mindestens eines der folgenden metabolischen Auffälligkeiten <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorhandensein von Diabetes mellitus⁵⁾ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasma-Glukose (nüchtern) ≥ 126 mg/dl, oder ▪ Zweistunden-Plasma-Glukose ≥ 200 mg/dl nach Einnahme oraler Glukose 75 g (1,75 g/kg), oder ▪ Diabetes-Symptome mit zufälliger Plasma-Glukose ≥ 200 mg/dl

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Insulinspiegel (nüchtern) > 30 µU/ml ○ Hypertriglyceridämie (nüchtern) <ul style="list-style-type: none"> ▪ NIH 991265: > 200 mg/dl (> 2,26 mmol/l) ▪ NIH 2001076: > 200 mg/dl (> 2,26 mmol/l) oder postprandial erhöhter Triglyceridspiegel > 500 mg/dl (>5,65 mmol/l) bei nicht klinisch indizierter Nüchternheit (z.B. Kleinkinder)⁶⁾ <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss für Grunderkrankungen, die Nebenwirkungen verstärken oder die objektive Datenerfassung behindern können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bekannte infektiöse Lebererkrankung ○ Bekannte HIV-Infektion ○ Bestehender Alkohol- oder Drogenmissbrauch ○ Psychiatrische Erkrankung, welche die Kompetenz oder Compliance beeinflusst ○ Aktive Tuberkulose ○ Einnahme von Appetitzüglern ○ Andere Bedingung(en), die nach Ansicht des Prüfarztes den Abschluss der Studie behindern würden ○ Patienten mit bekannter Hypersensitivität gegenüber E. coli-gewonnenen Proteinen • Patienten mit erworbener Lipodystrophie und hämatologischen Auffälligkeiten, wie z.B. Neutropenie und/oder Lymphadenopathie • Schwangere Frauen, Frauen ohne wirksame Verhütungsmethode, stillende Frauen oder Frauen, die innerhalb der letzten 6 Wochen gestillt haben
Intervention und Zahl der Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • NIH 991265 N = 9 Patienten Metreleptin • NIH 2001076 N = 98 Patienten Metreleptin • NIH 991265 / 20010769 N = 107 Patienten Metreleptin⁷⁾
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>NIH 991265 / 20010769</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monozentrische Studie in Bethesda, Maryland, Vereinigten Staaten von Amerika⁸⁾ • Einschluss erster Patient in die Studie: 24. Juli 2000 • Einschluss letzter Patient in die Studie: 26. März 2014 • Datum Studienbericht: 1. November 2016 • Patienten der NIH 991265 gingen nach 8 Monaten in die Langzeitstudie NIH 20010769 über
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>NIH 991265 / 20010769</p> <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tatsächliche Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis Monat 12 • Prozentuale Veränderung der Triglyceride von Studienbeginn bis Monat 12 <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten, die folgende Zielwerte erreichen: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 1,0 % tatsächliche Verringerung des HbA1c oder ≥ 30 % Verringerung der Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 ○ ≥ 1,5 % tatsächliche Verringerung des HbA1c oder ≥ 35 % Verringerung der Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 ○ ≥ 2,0 % tatsächliche Verringerung des HbA1c oder ≥ 40 % Verringerung der Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 • Tatsächliche und prozentuale Veränderung der Plasma-Glukose (nüchtern) von Studienbeginn bis Monat 12

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Weitere sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tatsächliche Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis zu jeder folgenden Studienvsiste • Tatsächliche und prozentuale Veränderung von Triglyceridspiegel und Plasma-Glukose (nüchtern) von Studienbeginn bis zu jeder folgenden Studienvsiste • Anteil der Patienten mit einem HbA1c > 7 % zu Studienbeginn, welche die folgenden Zielwerte erreichten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verringerung auf ≤ 7 % bis Monat 12 ○ Verringerung um ≥ 1 % oder auf ≤ 7 % bis Monat 12 • Anteil der Patienten mit Triglyceridspiegel zu Studienbeginn ≥ 200 mg/dl (≥ 2,26 mmol/l), welche die folgenden Ziele erreichten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verringerung auf < 200 mg/dl (< 2,26 mmol/l) bis Monat 12 ○ Verringerung um ≥ 30 % oder auf < 200 mg/dl (< 2,26 mmol/l) bis Monat 12 • Anteil der Patienten mit Triglyceridspiegel ≥ 500 mg/dl (≥ 5,65 mmol/l) zu Studienbeginn, welche die folgenden Zielwerte erreichten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verringerung auf < 500 mg/dl (< 5,65 mmol/l) bis Monat 12 ○ Verringerung um ≥ 30 % oder auf < 500 mg/dl (< 5,65 mmol/l) bis Monat 12 • Anteil der Patienten mit Verringerung des HbA1c (um ≥ 1 %, ≥ 1,5 % und ≥ 2 %) bei zwei aufeinanderfolgenden Studienvsiten zu oder nach Monat 4 bis Monat 12 • Anteil der Patienten mit Verringerung des Triglyceridspiegels (nüchtern) (um ≥ 30 %, ≥ 35 % und ≥ 40 %) bei zwei aufeinanderfolgenden Studienvsiten zu oder nach Monat 4 bis Monat 12 • Tatsächliche und prozentuale Veränderung bei verschiedenen Lipiden (nüchtern) (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, freie Fettsäuren) von Studienbeginn bis Monat 12 • Tatsächliche Veränderung für ALT (Alanin-Amino-Transferase) und AST (Aspartat-Amino-Transferase) von Studienbeginn zu jeder Studienvsiste (bis Monat 12) • Tatsächliche Veränderung des Lebervolumens von Studienbeginn zu jeder Studienvsiste (bis Monat 12) <p><u>Pharmakokinetik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leptinlevel - tatsächliche Werte und Veränderung ab Studienbeginn im Verlauf <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, behandlungsbedingte UE, SUE, Studienabbruch aufgrund von UE • Andere bedeutende UE • Veränderung von Laborparametern (z. B. Hämatologie, Urinanalyse), Vitalzeichen, Körpergewicht • Metreleptin-Antikörper-Bildung und neutralisierende Aktivität auf Metreleptin • Immunologische, autoimmune und zytometrische Beurteilungen • Pädiatrische Patienten: Beurteilung von Knochenalter und -wachstum, Pubertätsstatus und Tanner-Stadium • Begleitbehandlung
Subgruppenanalysen	<p>NIH 991265 / 20010769</p> <p>Subgruppenanalysen für folgende Faktoren waren für die primären und ausgewählten, sekundären Endpunkte geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Jahre, ≥ 6 – < 12 Jahre, ≥ 12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (USA, EU, EU und Ostmittelmeer, andere) • Stoffwechselanomalien zu Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ○ HbA1c: < 6,5 und ≥ 6,5 %, ≥ 7 %, ≥ 8 % ○ Triglyceridspiegel (nüchtern): < 2,26 mmol/l und ≥ 2,26 mmol/l / < 200 und ≥ 200 mg/dl, ≥ 5,65 mmol/l / ≥ 500 mg/dl; und zwischen ≥ 2,26 und ≤ 5,65 mmol/l / ≥ 200 und ≤ 500 mg/dl • Begleitbehandlung zu Studienbeginn: Insulin, antidiabetische Medikamente und lipidsenkende Medikamente • Leptinlevel zu Studienbeginn: < 12 ng/ml / ≥ 12 ng/ml (nur für die primäre Wirksamkeitsanalyse) • Antikörperstatus: positiv / negativ, inklusive neutralisierende Aktivität • Antikörper-Titer (negativ, 5, 25, 125, 625, 3125, 15625, alle positiv) <p>Zudem waren Subgruppenanalysen für ausgewählte Sicherheitsparameter geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LD-Typ: AGL, CGL, FPL, APL • Alter: < 6, ≥ 6 bis < 12, ≥ 12 bis < 18, < 18 und ≥ 18 Jahre alt • Antikörperstatus: positiv vs. negativ • Region • nach ALT, AST und BUN (Harnstoff-Stickstoff-Wert im Blut): ≤ ULN, > ULN

¹⁾ Bis zur 3. Änderung des Studienprotokolls der NIH 991265 lag die Altersbegrenzung für den Einschluss der Studienteilnehmer in die Studie NIH 991265 bei > 14 Jahre. Mit Protokolländerung 3 wurde das Alter für den Studieneinschluss auf > 5 Jahre festgelegt.

²⁾ Bis zur Änderung D des Studienprotokolls der NIH 2001076 lag die Altersbegrenzung für den Studieneinschluss in die Studie NIH 2001076 bei > 5 Jahre. Mit Protokolländerung D wurde das Alter für den Studieneinschluss auf ≥ 6 Monate geändert.

³⁾ Bis zur 3. Änderung des Studienprotokolls lagen die Grenzwerte für den Leptinspiegel bei Studieneinschluss in die Studie NIH 991265 bei < 4 ng/ml für Frauen und < 3 ng/ml bei Männern. Mit der Protokolländerung 3 wurden die Leptinwerte bei Studieneinschluss für Frauen auf ≤ 8,0 ng/ml und auf ≤ 6,0 ng/ml für Männern angepasst.

⁴⁾ Bis zur Änderung C des Studienprotokolls NIH 2001076 lagen die Grenzwerte für den Leptinspiegel bei Studieneinschluss in die Studie NIH 2001076 bei < 6 ng/ml für Frauen und < 3 ng/ml (Originalprotokoll) oder 4 ng/ml (Protokolländerung B) für Männer. Mit der Protokolländerung D wurden die Leptinwerte bei Studieneinschluss für Studienteilnehmer > 5 Jahre für Frauen auf < 12 ng/ml und für Männer auf < 8 ng/ml angepasst. Die Leptinlevelwerte für Studienteilnehmer im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahre wurde mit der Protokolländerung D eingeführt.

⁵⁾ Diabetes mellitus definiert nach den Kriterien der American Diabetes Association von 1997 (Studie NIH 991265) und von 2007 (Studie NIH 2001076).

⁶⁾ Triglyceridlevel von > 300 mg/dl im Originalprotokoll wurde mit Protokolländerung B auf > 200 mg/dl angepasst. Postprandiale Anforderung wurde mit Protokolländerung D eingeführt.

⁷⁾ 9/107 Patienten wurden in die Pilotstudie 991265 aufgenommen. Von diesen 9 Patienten gingen 8 Patienten in die Studie 200010769 über und 98 Patienten wurden direkt in die Studie 2001769 eingeschlossen.

⁸⁾ Obwohl die Studien am National Institute of Health (NIH) durchgeführt wurden, waren auch Patienten aus Ländern außerhalb der USA eingeschrieben: 39 (59 %) der 66 GL-Patienten kamen aus den USA, 13 (20%) kamen aus der EU oder anderen Ländern des östlichen Mittelmeerraums, darunter Belgien, das Vereinigte Königreich, Deutschland, Italien, Litauen, Spanien, Türkei, Albanien, Israel und Serbien, und 12 (18%) stammten aus anderen Regionen, einschließlich Argentinien, Kanada, Indien, Madagaskar, Pakistan, Peru und Saudi-Arabien. Für 2 GL-Patienten ist keine Region berichtet. Bei den PL-Patienten stammten 32 (78%) aus den USA, 3 stammten aus der EU oder anderen Ländern und 6 (15%) waren aus anderen Ländern.

Abkürzungen: dl: Deziliter; E. coli: Escherichia coli; EU: Europäische Union; g: Gramm; HbA1c: Glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; kg: Kilogramm; l: Liter; LD: Lipodystrophie; mg: Milligramm; ml: Milliliter; mmol: Millimol; N: Anzahl; ng: Nanogramm; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; µU: Mikroeinheiten

Die Studie NIH 991265 ist eine Dosisesskalationsstudie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit des kurzfristigen (bis zu 8 Monate) Leptinersatzes und die Studie NIH 2001076 eine Studie zur Bestimmung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit der Metreleptin-Behandlung bei Patienten mit LD. Die Studie NIH 20010769 ermöglichte ein Überschreiben (*Rollover*) von Patienten aus der NIH 991265 sowie die direkte Aufnahme neuer Patienten. Beide Studien sind im offenen, einarmigen Studiendesign durchgeführt. Bis auf einen Patienten sind alle Patienten der Studie NIH 991265 in die Studie NIH 2001076 übergegangen. Daher sind die Studienergebnisse

beider Studien als gepoolte Ergebnisse in einem gemeinsamen Studienreport veröffentlicht. Die Dauer der Studie NIH 991265 / 20010769 betrug 14 Jahre.

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns der NIH 991265 betrug die Dosis Metreleptin 0,03 mg/kg für weibliche Probanden zwischen 14 und 18 Jahren, 0,04 mg/kg für weibliche Erwachsene und 0,02 mg/kg für Männer unabhängig vom Alter, um eine normale Leptinkonzentration zu erreichen. Aufgrund des Geschlechtsdimorphismus des Leptinspiegels bei Gesunden, war die den weiblichen Probanden verabreichte Dosis 1,5- bis 2-mal so hoch, wie die der männlichen Probanden. Durch anfängliche Unsicherheiten über die Wirksamkeit und mögliche Sicherheits- und Verträglichkeitsprobleme von Metreleptin bei LD-Patienten wurde für die Studie NIH 991265 ein konservatives Titrationsschema verwendet. Die Metreleptin-Dosis wurde mit 50 % der geplanten Tagesdosis, zweimal täglich eingeleitet. Die tägliche Gesamtdosis für Frauen ≥ 18 Jahre betrug 0,02 mg/kg, < 18 Jahre 0,015 mg/kg und bei Männern 0,01 mg/kg. Nach einem Monat wurde die Dosis auf 100 %, nach einem weiteren Monat auf 200 % verdoppelt (siehe Tabelle 5).

Zunächst erhielten die Probanden in NIH 2001076 dieselbe Dosierung (200 %) wie in NIH 991265. Die Dosierung wurde wegen der guten Verträglichkeit und der Wirksamkeit von Metreleptin in höheren Dosen als einmal tägliche Dosierung modifiziert. Bei weiblichen Probanden ≥ 5 Jahre betrug die Ausgangsdosis 0,08 bis 0,10 mg/kg, bei weiblichen Probanden < 5 Jahre und allen Männern betrug die Ausgangsdosis 0,06 mg/kg. Die erhebliche Variabilität der individuellen Stoffwechselprofile der Probanden zu Beginn der Studie sowie die unterschiedlichen Reaktionen auf Metreleptin, z.B. aufgrund des LD-Typs oder des Geschlechtes, führte dazu, dass die Dosierungen individuell und in Bezug auf die entsprechende Reaktion (z.B. UE, Gewichtsabnahme) in Schritten von 0,02 mg/kg für weibliche Probanden ≥ 10 Jahre und 0,01 mg/kg für alle anderen adaptiert wurden.

Basierend auf den Ergebnissen aus der NIH 991265 / 20010769 wird in der Fachinformation für Metreleptin eine fixe tägliche Ausgangsdosis von 5 mg für Frauen und 2,5 mg für Männer > 40 kg vorgeschlagen. Für weibliche und männliche Probanden mit einem Gewicht von < 40 kg wird eine gewichtsbezogene tägliche Ausgangsdosis von 0,06 mg/kg vorgeschlagen, die die Mehrheit der pädiatrischen Patienten erfassen soll. Dosisadjustierungen z.B. aufgrund von Verträglichkeitsproblemen oder klinischem Ansprechen sind jeweils möglich (siehe Tabelle 7). Einen Überblick über das Studiendesign der Studie NIH 991265 / 20010769 gibt Abbildung 1.

Die Studienpopulation besteht insgesamt aus 107 Studienteilnehmern und unterteilte sich in Patienten mit generalisierter Lipodystrophie (GL) N = 66 Patienten und Patienten mit partieller Lipodystrophie (PL) N = 41 Patienten. 31 Patienten der PL-Population wurden zusätzlich einer PL-Subgruppe zugeordnet, die dadurch gekennzeichnet war, dass Patienten zu Studienbeginn signifikante Stoffwechselanomalien aufwiesen: Baseline HbA1c $\geq 6,5$ % und Triglyceride $\geq 5,65$ mmol/l. Diese PL-Subgruppe wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, jedoch ergänzend im Abschnitt zu Subgruppenauswertungen dargestellt (siehe 2.6.5).

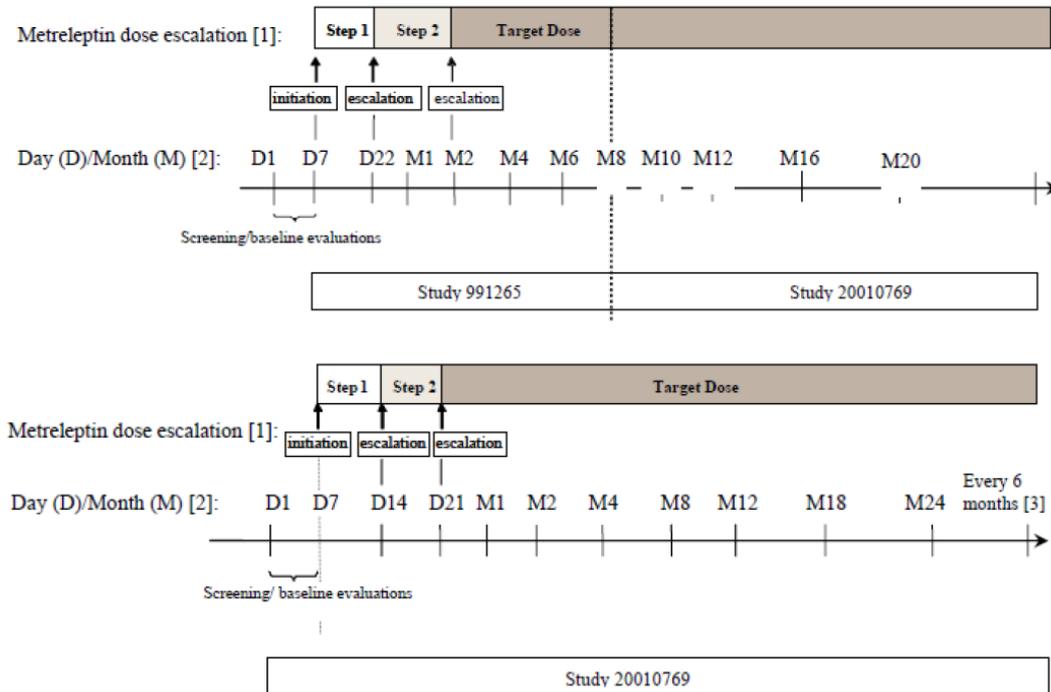


Abbildung 1: Studiendesign Studie NIH 991265 / 20010769 [2]

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie FHA101

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Die Studie FHA101 ist eine offene, einarmige multizentrische Studie zur Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit von Metreleptin zur Behandlung von Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus und/oder Hypertriglyceridämie) im Zusammenhang mit einer Lipodystrophie.
Population	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen Alter ≥ 5 Jahre¹⁾ • Ärztlich bestätigte Lipodystrophie, gekennzeichnet durch generalisierten (ganzer Körper) oder partiellen (Gliedmaßen) Verlust von Körperfett außerhalb der normalen Schwankungen • Vorliegen mindestens einer der folgenden Stoffwechselstörungen: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Diabetes mellitus ◦ Hypertriglyceridämie, definiert als Triglyceridkonzentration (nüchtern) von > 200 mg/dl ($> 2,26$ mmol/l) • Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) > 40 ml/Min (ein Einschluss war auch bei einer eGFR von ≤ 40 ml/Min mit eventueller Dosisanpassung von Metreleptin möglich) <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte HIV-Infektion • Klinisch bedeutsamer Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Studienteilnahme oder das persönliche Wohlbefinden behindern würden • Erworbene Lipodystrophie und klinisch bedeutsame hämatologische Anomalien (z.B. Neutropenien und/oder Lymphadenopathie)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte infektiöse Lebererkrankungen • Bekannte Allergien gegenüber E. coli-gewonnenen Proteinen oder Hypersensitivität gegenüber einem Bestandteil der Studienmedikation • Familienangehöriger war einer an der Durchführung der Studie beteiligten Personen • Häftlinge oder unfreiwillig eingesperrter Patient • Patienten, die zur Behandlung einer psychiatrischen oder physischen (z.B. Infektion) Erkrankung stationär aufgenommen wurden • Schwangere und stillende Frauen
Intervention und Zahl der Patienten	N = 41 Patienten Metreleptin
Ort und Zeitraum der Durchführung	<ul style="list-style-type: none"> • 6 Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika • Einschluss erster Patient in die Studie: 30. März 2009 • Einschluss letzter Patient in die Studie: 23. Januar 2014 • Datum Studienbericht: 7. November 2016
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tatsächliche Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis Monat 12 • Prozentuale Veränderung der Triglyceride (nüchtern) von Studienbeginn bis Monat 12 <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten, die folgende Zielwerte erreichen: <ul style="list-style-type: none"> ○ $\geq 1,0$ % tatsächliche Verringerung des HbA1c oder ≥ 30 % Verringerung der Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 ○ $\geq 1,5$ % tatsächliche Verringerung des HbA1c oder ≥ 35 % Verringerung der Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 ○ $\geq 2,0$ % tatsächliche Verringerung des HbA1c oder ≥ 40 % Verringerung der Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 • Tatsächliche und prozentuale Veränderung der Plasma-Glukose (nüchtern) bis Monat 12 <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tatsächliche Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis zu jeder folgenden Studienvisite • Prozentuale und tatsächliche Veränderung von Triglyceridspiegel und Plasma-Glukose (nüchtern) von Studienbeginn bis zu jeder folgenden Studienvisite • Anteil der Patienten mit einem HbA1c > 7 % zu Studienbeginn, welche die folgenden Zielwerte erreichten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verringerung auf ≤ 7 % bis Monat 12 ○ Verringerung um ≥ 1 % oder auf ≤ 7 % bis Monat 12 • Anteil der Patienten mit Triglyceridspiegel zu Studienbeginn ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,26$ mmol/l), welche die folgenden Ziele erreichten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verringerung auf < 200 mg/dl ($< 2,26$ mmol/l) bis Monat 12 ○ Verringerung um ≥ 30 % oder auf < 200 mg/dl ($< 2,26$ mmol/l) bis Monat 12 • Anteil der Patienten mit Triglyceridspiegel ≥ 500 mg/dl ($\geq 5,65$ mmol/l) zu Studienbeginn, welche die folgenden Zielwerte erreichten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verringerung auf < 500 mg/dl ($< 5,65$ mmol/l) bis Monat 12 ○ Verringerung um ≥ 30 % oder auf < 500 mg/dl ($< 5,65$ mmol/l) bis Monat 12

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit tatsächlicher Verringerung des HbA1c (um $\geq 1\%$, $\geq 1,5\%$ und $\geq 2\%$) bei zwei aufeinanderfolgenden Studienvisiten zu oder nach Monat 3 bis Monat 12 • Anteil der Patienten mit tatsächlicher Verringerung des Triglyceridspiegels (nüchtern) (um $\geq 30\%$, $\geq 35\%$ und $\geq 40\%$) bei zwei aufeinanderfolgenden Studienvisiten zu oder nach Monat 3 bis Monat 12 • Tatsächliche Veränderung für ALT (Alanin-Amino-Transferase) und AST (Aspartat-Amino-Transferase) von Studienbeginn zu jeder Studienvisite (bis Monat 12) <p>Pharmakokinetik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leptinlevelkonzentration und Veränderung ab Studienbeginn im Verlauf bis Monat 12 <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, behandlungsbedingte UE, SUE, Studienabbruch aufgrund von UE • Andere bedeutende UE • Veränderung von Laborparametern (z.B. Hämatologie, Urinanalyse), Vitalzeichen, Körpergewicht • Metreleptin-Antikörper-Bildung und neutralisierende Aktivität auf Metreleptin • Immunologische, autoimmune und zytometrische Beurteilungen • Pädiatrische Patienten: Beurteilung von Tanner-Stadium • Begleitbehandlung
<p>Subgruppenanalysen</p>	<p>Subgruppenanalysen für folgende Faktoren waren für die primären und ausgewählten, sekundären Endpunkte geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ($\geq 6 - < 12$ Jahre, $\geq 12 - < 18$ Jahre, < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) • Stoffwechselanomalien zu Studienbeginn: HbA1c [$< 6,5$ und $\geq 6,5\%$], $\geq 7\%$, $\geq 8\%$; Triglyceride (nüchtern) [$< 2,26$ mmol/l und $\geq 2,26$ mmol/l / > 200 und ≥ 200 mg/dl, $\geq 5,65$ mmol/l / ≥ 500 mg/dl] • Begleitbehandlung Insulin, antidiabetische Medikamente und lipidsenkende Medikamente (nur Wirksamkeitsanalysen) • Status der antidiabetischen Medikamente und lipidsenkenden Therapie in den ersten 12 Monaten der Studie (erhöht/erweitert und verringert/gestoppt/stabilisiert) • Leptinlevel zu Studienbeginn: < 12 ng/ml, ≥ 12 ng/ml, fehlend • Antikörperstatus: positiv/negativ • Antikörper-Titer (negativ, 5, 25, 125, 625, 3125, 15625, alle positiv) <p>Zudem waren Subgruppenanalysen für ausgewählte Sicherheitsparameter geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LD-Typ: AGL, CGL, FPL, APL • Alter: < 6, ≥ 6 bis < 12, ≥ 12 bis < 18, < 18 und ≥ 18 Jahre alt • Antikörperstatus: positiv/negativ • Region <p>nach ALT, AST und BUN (Harnstoff-Stickstoff-Wert im Blut): \leq ULN, $>$ ULN</p>

¹⁾ Alter modifiziert von > 5 Jahren mit Protokolländerung 1.

Abkürzungen: dl: Deziliter; E. coli: Escherichia coli; HbA1c: Glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LD: Lipodystrophie; mg: Milligramm; ml: Milliliter; mmol: Millimol; Min: Minute; N: Anzahl; ng: Nanogramm; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; μ U: Mikroeinheiten

Die Studie FHA101 ist eine offene, einarmige Metreleptin-Behandlungs-Studie zur Behandlung von Patienten ≥ 5 Jahre mit bestätigter Lipodystrophie und Diabetes mellitus und/oder Hypertriglyceridämie (Triglyceridspiegel > 200 mg/dl). Bis zur Protokolländerung erhielten Patienten eine geschlechtsunabhängige Ausgangsdosis Metreleptin von 0,02 mg/kg zweimal täglich für eine Woche und erhöhten die Dosis dann auf 0,04 mg/kg. Weitere Dosisanpassungen waren möglich. Nach Protokolländerung fünf entsprach die Dosierung der finalen Dosis in der NIH 991265 / 20010769 (siehe Tabelle 7). Einen Überblick über das Studiendesign der Studie FHA101 gibt Abbildung 2.

Studienpopulation besteht insgesamt aus 41 Studienteilnehmern und unterteilte sich in Patienten mit generalisierter Lipodystrophie (GL) N = 9 Patienten und Patienten mit partieller Lipodystrophie (PL) N = 32 Patienten. 7 Patienten der PL-Population wurden zusätzlich einer PL-Subgruppe zugeordnet, die dadurch gekennzeichnet war, dass Patienten zu Studienbeginn signifikante Stoffwechselanomalien aufwiesen: Baseline HbA1c $\geq 6,5$ % und Triglyceride $\geq 5,65$ mmol/l. Diese PL-Subgruppe wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, jedoch ergänzend im Abschnitt zu Subgruppenauswertungen dargestellt (siehe 2.6.5).

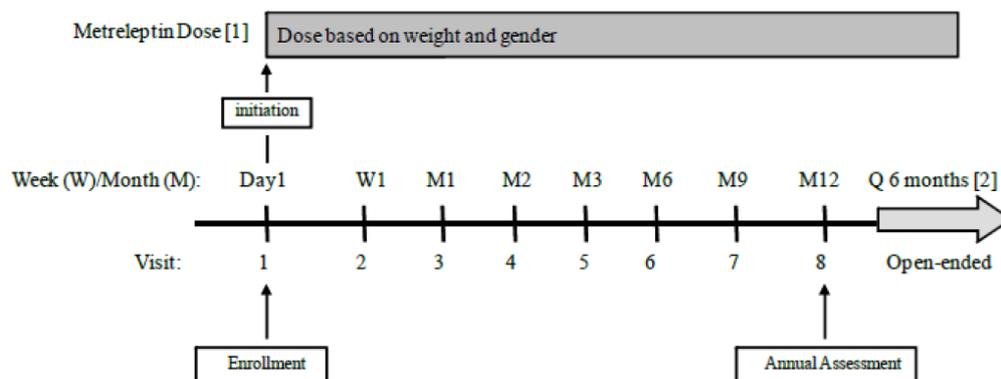


Abbildung 2: Studiendesign Studie FHA101 [2]

Am Original-Protokoll der Studie NIH 991265 wurden drei Protokolländerungen, am Original-Protokoll der Studie NIH 2001076 wurden in über 14 Jahren Studiendauer 15 Protokolländerungen vorgenommen. Es war gefordert die Protokolle jährlich zu überprüfen und diese Überprüfung als Protokolländerung zu dokumentieren, unabhängig davon, ob Änderungen vorgenommen wurden oder nicht. Die wesentlichen Protokolländerungen finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie NIH 991265 / 20010769

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
NIH 991265	
Amendment 1 (Februar 2001)	Verlängerung der Studiendauer von 4 Monate auf 8 Monate
Amendment 2 (August 2001)	Verlängerung der Behandlungsdauer über 8 Monate oder bis zur Aufnahme des Patienten in die Studie NIH 20010769
Amendment 3 (August 2001)	<ul style="list-style-type: none"> Erlaubnis der Einschreibung von jüngeren Patienten (von > 14 Jahren auf > 5 Jahren) und für Patienten mit höheren Leptinwerten (< 3 ng/ml auf ≤ 6 ng/ml bei Männern und < 4 ng/ml auf ≤ 8 ng/ml bei Frauen)¹⁾

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
NIH 2001076	
Amendment 1 (2003)	<ul style="list-style-type: none"> Die Stichprobengröße wurde von 20 auf 40 Patienten erhöht. Die Behandlungsdauer konnte auf über 12 Monate hinaus verlängert werden. Wenn der Patient nach 1 Jahr keine Besserung zeigte, sollte die Studienmedikation beendet werden. Wenn der Patient eine Besserung zeigte, sollte der Patient während des zweiten Behandlungsjahres halbjährlichen Kontrollen unterzogen werden. Im Anschluss an das zweite Jahr, sollte die Verlängerung der Behandlung auf jährlicher Basis belassen werden nach Abstimmung mit dem Patienten, Prüfarzt und Sponsor. Nach der Studiervisite in Monat 2 sollten Patienten bei 200 % der kalkulierten Dosis bleiben bis zur Studiervisite in Monat 8 (ursprüngliches Protokoll in Monat 12). Sofern die Reaktion des Patienten auf die Dosis nicht optimal war, konnte diese auf bis zu 300 % erhöht werden.
Amendment A (2006)	<ul style="list-style-type: none"> Die maximale tägliche Dosis von Metreleptin wurde von 0,12 mg/kg/Tag auf 0,24 mg/kg/Tag erhöht. Nach einem Jahr Therapie mit einer zweimal täglichen Dosis konnten die Patienten auf eine tägliche Dosis (gleiche tägliche Gesamtdosis) von Metreleptin umsteigen. Bei einer Erhöhung des HbA1c um > 1 % und/oder Erhöhung des Triglyceridspiegels (nüchtern) auf > 200 mg/dl nach der Umstellung auf die tägliche Dosierung sollte die Dosierung wieder auf die zweimal tägliche Dosierung zurückkehren.
Amendment B (2007)	<ul style="list-style-type: none"> Die Stichprobengröße wurde von 40 auf 75 Patienten erhöht. Änderung der 1997er Kriterien der American Diabetes Association auf die Kriterien von 2007.
Amendment C (2008)	<ul style="list-style-type: none"> Metreleptin konnte als einmal tägliche Dosis initial verabreicht werden, um die Compliance zu verbessern, sofern die metabolische Wirkung nicht beeinträchtigt war. Die Einschlusskriterien hinsichtlich der Obergrenze des Leptinbasiswertes wurde erhöht von 6 ng/ml auf 12 ng/ml für Frauen und von 4 ng/ml auf 8 ng/ml für Männer.
Amendment D (2009)	<ul style="list-style-type: none"> Die Einschlusskriterien wurden hinsichtlich des Alters angepasst von 5 Jahren auf 6 Monate. Klarstellung, welche Verfahren in Bezug auf die Baselinetests, Bestimmung des Blutvolumens, zusätzliche Knochenalterungstests und lange Knochenaufnahmen für jüngere Kinder und nur für Erwachsene gelten. Das Einschlusskriterium Leptinlevel für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren wurde geschlechtsunabhängig bei 6,0 ng/ml festgelegt. Ausschlusskriterien wurden angepasst, um Patienten mit erworbener Lipodystrophie sowie mit hämatologischen Anomalien wie Neutropenien oder Lymphadenopathie auszuschließen.
Amendment E (k.A.)	k.A.
Amendment F (2010)	<ul style="list-style-type: none"> Eine Dosisescalation war nicht mehr erforderlich. Die Dosierung sollte eingeleitet werden bei 0,08 mg/kg/Tag bei Mädchen/Frauen ≥ 5 Jahre und 0,06 mg/kg/Tag bei Mädchen < 5 Jahre und Jungen/Männern

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
	<p>jeden Alters. Die Dosierung konnte nach 6 Monaten bei Bedarf erhöht werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderter Plan der Studienvisiten für das erste Jahr von Monat 1, 2, 4, 8 und 12 auf die Monate 3, 8 und 12. • Formular zur Glukose-Überwachung wurde entfernt.
Amendment G (2011)	k.A.
Amendment H (2012)	k.A.
Amendment I (2012)	Einschlusskriterium ergänzt, um Personen mit eingeschränkter Entscheidungsfähigkeit und Möglichkeit ihre Zustimmung zu erteilen die Teilnahme an der Studie zu ermöglichen.
Amendment J (2012)	k.A.
Amendment K (2013)	Zusätzliches potentielles Krebsrisiko (Lymphom) wurde ergänzt.
Amendment L (2013)	Ermöglicht Patienten, die schwanger werden, die Behandlung unter bestimmten Voraussetzungen fortzuführen.
Amendment M (2014)	Zusätzliche Informationen über die bekannte Entwicklung der Neutralisation von Antikörpern.
Amendment N (2014)	k.A.
Amendment O (2015) finales Protokoll	k.A.

¹⁾ Alle Patienten, die im Rahmen dieses Protokolls in die Studie eingeschrieben wurden, waren > 14 Jahre alt und hatten einen Leptinspiegel < 4 ng/ml zu Studienbeginn

Abkürzungen: HbA1c: Glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; k. A. keine Angaben; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ng: Nanogramm

Am Original-Protokoll (2. April 2008) der Studie FHA101 wurden innerhalb von sechs Jahren 10 Änderungen vorgenommen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie FHA101

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
Amendment 1 (30. Juni 2008)	Einschlusskriterien hinsichtlich des Mindestalters angepasst auf ≥ 5 Jahre (zuvor angegeben > 5 Jahre).
Amendment 2 (28. August 2008)	Aktualisierung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte, der Analysemethoden, des Probenumfangs und der Blutvolumen.
Amendment 3 (11. Juni 2009)	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für die Dosierung von Metreleptin, empfohlene Häufigkeit der Patientenvisiten zur Nachsorge und Überwachung des Patienten während der Behandlung sowie empfohlene Sicherheitsbewertungen. • Geänderte Dosierungsschemata, um mit den Richtlinien des vereinfachten Protokolls in Einklang zu stehen. (Dosis konnte bis auf 0,12 mg/kg 2 x tgl. bzw. 0,24 mg/kg 1 x tgl. gesteigert werden) Anpassungen des Dosierungsschemas konnten in Abhängigkeit der klinischen Situation des Patienten vorgenommen werden. • Ergänzung der Ausschlusskriterien, dass Patienten mit erworbener Lipodystrophie und klinisch signifikanten hämatologischen Anomalien ausgeschlossen werden sollten.

Protokollversion	Wesentliche Protokolländerungen
Amendment 4 (30. April 2010)	Es wurde klargestellt, dass alle SUEs und UEs, die vom Prüfer als klinisch signifikant und/oder in Verbindung mit Metreleptin eingestuft werden, im UE CRF erfasst werden sollten.
Amendment 5 (23. Dezember 2010)	Aktualisierte Dosieranweisungen für Metreleptin, um die Empfehlungen aus den klinischen Daten der NIH-Studie widerzuspiegeln, dass Patienten eine fixe Dosis basierend auf ihrem Gewicht und Geschlecht erhalten sollten. (Patienten ≤ 40 kg tgl. Dosis 0,06 mg/kg; Patienten > 40 kg Männer 2,5 mg und Frauen 5,0 mg Tagesdosis; Dosisanpassungen Patienten ≤ 40 kg um 0,02 mg/kg nach oben oder unten, Patienten > 40 kg 1,25 mg – 2,5 mg)
Amendment 6 (11. April 2011)	Keine relevanten Änderungen
Amendment 7 (5. Dezember 2011)	Aktualisierung der Abschnitte UE und Sicherheitsbewertung, um Leitlinien für den Prüfer in Bezug auf die Aufzeichnung von hypoglykämischen Ereignissen aufzunehmen.
Amendment 8 (20. November 2012)	Keine relevanten Änderungen
Amendment 9 (14. Februar 2013)	Keine relevanten Änderungen
Amendment 10/10a (3. und 15. Dezember 2013)	Keine relevanten Änderungen

Abkürzungen: CRF: Case Report Forms; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; tgl: täglich; UE: unerwünschte Ereignisse

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in der Studie NIH 991265 / 20010769

Intervention
NIH 991265 <u>Tagesdosis Metreleptin s.c.¹⁾</u> <u>Monat 1²⁾</u> Frauen ≥ 18 Jahre: 0,02 mg/kg Frauen < 18 Jahre 0,015 mg/kg Männer 0,01 mg/kg <u>Monat 2³⁾</u> Frauen ≥ 18 Jahre 0,04 mg/kg Frauen < 18 Jahre 0,03 mg/kg Männer 0,02 mg/kg <u>Monat 3-4⁴⁾</u> Frauen ≥ 18 Jahre 0,08 mg/kg Frauen < 18 Jahre 0,06 mg/kg Männer 0,04 mg/kg

Intervention
<p>NIH 20010769</p> <p><u>Tagesdosis Metreleptin s.c.⁵⁾</u></p> <p><u>Ausgangsdosis</u> Frauen \geq 5 Jahre 0,08 – 0,10 mg/kg Mädchen < 5 Jahre 0,06 mg/kg Männer 0,06 mg/kg</p> <p><u>Dosisanpassung⁶⁾</u> Frauen \geq 5 Jahre 0,01 – 0,02⁷⁾ mg/kg Mädchen < 5 Jahre 0,01 mg/kg Männer 0,01 mg/kg</p> <p><u>Tageshöchstdosis⁸⁾</u> Frauen \geq 5 Jahre 0,12 – 0,24 mg/kg Mädchen < 5 Jahre 0,12 – 0,24 mg/kg Männer 0,12 – 0,24 mg/kg</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • k.A. <p>Begleitmedikation⁹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antidiabetische (Insulin, orale Antidiabetika) und lipidmodifizierende Medikamente wurden basierend auf WHO ATC-Codes separat nach LD-Typ zugeteilt.

¹⁾ Alle Patienten erhielten Metreleptin als subkutane (Patient oder Studienpersonal) Injektion mit einem maximal zulässigen Volumen von 2,0 ml. Die Dosierung erfolgte auf Basis des Körpergewichts und variierte nach Alter und Geschlecht. Es wurde angeraten das Studienmedikament jeden Tag zur gleichen Zeit zu verabreichen und zwischen einer Injektion am Bauch und an den Gliedmaßen zu wechseln. Da während der Pilotstudie Kenntnisse über die Sicherheit und Wirksamkeit von Metreleptin gewonnen wurden, wurden sowohl die Dosis auf mg/kg-Basis als auch das Dosierungsschema geändert. Die Patienten sollten während der Behandlung für mindestens 48 Stunden stationär beobachtet werden. Zudem erhielten sie eine detaillierte Ausbildung in Selbstinjektionstechniken und in der häuslichen Glukose-Überwachung.

²⁾ Entspricht 50 % der angestrebten Tagesdosis

³⁾ Entspricht 100 % der angestrebten Tagesdosis

⁴⁾ Entspricht 200 % der angestrebten Tagesdosis

⁵⁾ Das Dosierungsschema in Studie NIH 20010769 war zunächst das gleiche wie in Studie NIH 991265. Aufgrund der gesammelten Erfahrungen in der Pilotstudie mit der Metreleptin-Behandlung, wurde eine höhere Ausgangsdosis für die NIH 2001076 festgelegt, ohne Nachweis signifikanter Probleme mit der Verträglichkeit bei höheren Ausgangsdosen.

⁶⁾ Dosisanpassungen konnten nach 6 Monaten Behandlungsdauer erfolgen. Eine Dosisanpassung pro Woche war erlaubt. Dosisanpassungen erfolgten auf Grundlage metabolischer und klinischer Daten für jeden Patienten.

⁷⁾ Dosisanpassungen in Höhe von 0,02 mg/kg waren nur für weibliche Patienten \geq 10 Jahre vorgesehen.

⁸⁾ Eine Dosiserhöhung auf 0,12 mg/kg bei Personen > 5 Jahre war nur möglich bei einem klaren Rückgang des Stoffwechselstatus ohne alternative Erklärungen und metabolischen Veränderungen (wie z.B. eine Infektion, Nichteinhaltung oder diätetische Indiskretion). Dosisescalationen waren bei 0,24 mg/kg/Tag für jeden Patienten ohne vorherige Genehmigung begrenzt.

⁹⁾ Begleitmedikamente werden definiert als Medikamente, die am oder nach dem ersten Tag der Verabreichung von Studienmedikamenten verwendet werden.

Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; k.A.: keine Angaben; kg: Kilogramm, LD: Lipodystrophie; mg: Milligramm; s.c.: subkutan; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in der Studie FHA101

Intervention
FHA101¹⁾ <u>Tagesdosis Metreleptin s.c.²⁾</u> <u>Ausgangsdosis</u> Männer und Frauen ≤ 40 kg 0,06 mg/kg Männer > 40 kg 2,5 mg Frauen > 40 kg 5 mg <u>Dosisanpassung</u> Männer und Frauen ≤ 40 kg 0,02 mg/kg Männer > 40 kg 1,25 - 2,5 mg Frauen > 40 kg 1,25 – 2,5 mg
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • k.A. Begleitmedikation³⁾ <ul style="list-style-type: none"> • Antidiabetische⁴⁾ (Insulin, orale Antidiabetika) und lipidmodifizierende Medikamente wurden basierend auf WHO ATC-Codes separat nach LD-Typ zugeteilt.

¹⁾ Dosierungsschema Metreleptin basierend auf Protokolländerung 5 (23. Dezember 2010) bis zum finalen Protokoll der Studie FHA101.

²⁾ Die Dosierung wurde zunächst auf Basis des Körpergewichts durchgeführt und variierte nach Alter und Geschlecht. Da in dieser Studie und in der Studie NIH 991265 / 20010769 Erkenntnisse über die Sicherheit und Wirksamkeit von Metreleptin gewonnen wurden, wurden sowohl die Dosis als auch das Dosierungsschema geändert. Metreleptin wurde subkutan verabreicht, entweder selbst oder durch Eltern bzw. Pflegepersonal.

³⁾ Begleitmedikamente werden definiert als Medikamente, die am oder nach dem ersten Tag der Verabreichung von Studienmedikamenten verwendet werden.

⁴⁾ Patienten, die sich in der Insulintherapie befanden, sollten in den ersten Wochen der Behandlung genau beobachtet werden, da die Insulindosen möglicherweise mehrfach nach unten angepasst werden mussten (insbesondere bei Patienten mit hohen Insulindosen), um eine Hypoglykämie zu vermeiden. Es sollte eine Abnahme der Insulindosen von ca. 25 % bei Beginn der Studienbehandlung in Betracht gezogen werden. Patienten, die nur mit oralen Insulinen behandelt wurden, hatten ein geringeres Risiko für Hypoglykämie; die Forscher sollten die Notwendigkeit einer Anpassung der Dosierung dieser Medikamente bei jeder Studienvisite prüfen.

Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation; k.A.: keine Angaben; kg: Kilogramm, LD: Lipodystrophie; mg: Milligramm; s.c.: subkutan; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention gemäß Fachinformation Metreleptin

Dosierung gemäß Fachinformation
<u>Tagesdosis Metreleptin s.c.¹⁾</u> <u>Ausgangsdosis</u> Männer und Frauen ≤ 40 kg 0,06 mg/kg (entspricht 0,012 ml/kg) ¹⁾ Männer > 40 kg 2,5 mg (entspricht 0,5 ml) ¹⁾ Frauen > 40 kg 5 mg (entspricht 1ml) ¹⁾ <u>Dosisanpassung</u> Männer und Frauen ≤ 40 kg 0,02 mg/kg (entspricht 0,004 ml/kg) ¹⁾ Männer > 40 kg 1,25 mg - 2,5 mg (entspricht 0,25 - 0,5 ml) ¹⁾ Frauen > 40 kg 1,25 mg - 2,5 mg (entspricht 0,25 - 0,5 ml) ¹⁾ <u>Tageshöchstdosis</u> Männer und Frauen ≤ 40 kg 0,13 mg/kg (entspricht 0,026 ml/kg) ¹⁾ Männer > 40 kg 10 mg (entspricht 2 ml) ¹⁾ Frauen > 40 kg 10 mg (entspricht 2 ml) ¹⁾

¹⁾ Injektionsvolumen

Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; s.c.: subkutan

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotenzial und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan (SAP) und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 8: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101

Studie Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzen- bewertung als patientenrelevant bewertet
NIH 991265 / 2001076			
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	ja	ja
Tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12 (primärer Endpunkt)	Morbidität	ja	nein ²⁾
Prozentuale Veränderung der Triglyceride bis Monat 12 (primärer Endpunkt)		ja	nein ²⁾
Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12		ja	nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	ja	ja
FHA101			
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	ja	ja
Tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12 (primärer Endpunkt)	Morbidität	ja	nein ²⁾
Prozentuale Veränderung der Triglyceride bis Monat 12 (primärer Endpunkt)		ja	nein ²⁾
Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12		ja	nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	ja	ja

¹⁾ Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben.

²⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

Mit dem Nutzendossier zu Metreleptin legt der pU Unterlagen für die Morbiditätsendpunkte, Tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12, Prozentuale Veränderung der Triglyceride bis Monat 12, Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12 vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden.

Der pU begründet die Darstellung der Veränderungen des HbA1c, der Triglyceride und des Blutzuckerspiegels bis Monat 12 als patientenrelevante Endpunkte damit, dass diese als metabolische Parameter in der klinischen Praxis zur Verlaufsbeurteilung der LD regelmäßig kontrolliert würden und unmittelbar mit den Folgeschäden der Erkrankung verbunden sind. Dazu gehören insbesondere schwere Hypertriglyceridämien, bis hin zur Pankreatitis, Lebersteatose, Leberzirrhose, Insulinresistenz und Diabetes mellitus, polyzystisches Ovarsyndrom sowie das Risiko von vaskulären Komplikationen und frühzeitige koronare Herzerkrankung. Der pU verweist in diesem Zusammenhang auf eine retrospektive Datenabfrage medizinischer Krankenakten aus fünf Behandlungszentren (N = 230 Patienten), bei der sowohl für GL-Patienten als auch für PL-Patienten Leberanomalien zu den häufigsten berichteten Organanomalien zählten. Diese würden im Durchschnitt 13,4 Jahre (GL: 8,9 Jahre, PL: 16,1 Jahre) nach dem ersten berichteten Anzeichen für eine Lipodystrophie auftreten [1]. Durch den progredienten Verlauf der Komplikationen bis hin zu Organschäden und durch die Seltenheit der LD seien die Folgeschäden in klinischen Studien nur schwer abzubilden, weshalb andere Parameter, wie HbA1c, Triglyceride und Blutzuckerspiegel, zum Nachweis des klinischen Ansprechens der Metreleptin-Therapie heranzuziehen seien [2]. Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar, da in Folge der dargelegten Charakteristik die Stoffwechselanomalien (HbA1c, Triglyceride und Blutzuckerspiegel) genauso wie die Folgeschäden an die Seltenheit der Erkrankung gebunden erscheinen.

Die Lipodystrophie ist durch subkutanen Fettverlust und daraus resultierenden Leptinmangel gekennzeichnet. Der Leptinmangel führt in Folge zu einem Verlust der Fähigkeit das Hunger- und Sättigungsgefühl sowie den Glukose- und Fettstoffwechsel zu regulieren. Ein eindeutiger Zusammenhang oder Belege aus Studien zur Validierung der Parameter HbA1c, Triglyceride und Blutzuckerspiegel als patientenrelevante Endpunkte, die für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können, wurden nicht vorgelegt. Die Endpunkte Veränderung des HbA1c, Triglyceride und Blutzuckerspiegel bis Monat 12 werden daher als nicht validierte Surrogatendpunkte für die mit dem Leptinmangel einhergehende Symptomatik bzw. Folgekomplikationen eingestuft. Als die primären Endpunkte der Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101 werden die Endpunkte Tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12 sowie die prozentuale Veränderung der Triglyceride bis Monat 12 jedoch nachfolgend ergänzend dargestellt.

2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (siehe Tabelle 8) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 9 bis Tabelle 11.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Todesfälle – Studie NIH 991265 / 20010769
Operationalisierung	<p>Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung unabhängig von der Todesursache erfasst.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte zu jeder Studienvisite: <u>NIH 991265</u> - zu Baseline, Monat 1, Monat 2, Monat 3, Monat 4, Monat 6, Monat 8, Monat 12, danach alle 6 Monate; <u>NIH 2001076</u> - zu Baseline, Monat 1, Monat 2, Monat 4, Monat 8, Monat 12, Monat 18, Monat 24, danach alle 6 Monate.</p> <p>Insgesamt wurden die Sicherheitsparameter ab Verabreichung der ersten Dosis Metreleptin zu jeder Studienvisite erhoben, bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Der Endpunkt wird nachfolgend in der Kategorie Mortalität dargestellt.</p>
Endpunkt	Todesfälle – Studie FHA101
Operationalisierung	<p>Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung unabhängig von der Todesursache erfasst.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte zu jeder Studienvisite: Tag 1, Woche 1, Monat 1, Monat 2, Monat 3, Monat 6, Monat 9, Monat 12, danach alle 6 Monate (Erhaltungstherapie) oder 3 Monate nach der Studie bzw. bei vorzeitigem Studienaustritt (Nachbeobachtung).</p> <p>Insgesamt wurden die Sicherheitsparameter ab Verabreichung der ersten Dosis Metreleptin zu jeder Studienvisite erhoben, bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Der Endpunkt wird nachfolgend in der Kategorie Mortalität dargestellt.</p>

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12 – Studie NIH 991265 / 20010769
Operationalisierung	<p>Der HbA1c wurde als Laborparameter aus Blutproben der Patienten zu definierten Zeitpunkten bestimmt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu jeder Studienvisite: <u>NIH 991265</u> - zu Baseline, Monat 1, Monat 2, Monat 3, Monat 4, Monat 6, Monat 8, Monat 12, danach alle 6 Monate; <u>NIH 2001076</u> - zu Baseline, Monat 1, Monat 2, Monat 4, Monat 8, Monat 12, Monat 18, Monat 24, danach alle 6 Monate.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Lipodystrophie ist durch einen subkutanen Fettverlust und daraus resultierenden Leptinmangel gekennzeichnet. Der Leptinmangel führt in Folge zu einem Verlust der Fähigkeit das Hunger- und Sättigungsgefühl sowie den Glukose- und Fettstoffwechsel zu regulieren. Als Folgekomplikationen entwickeln Patienten schwere Hypertriglyceridämien, bis hin zur Pankreatitis. Durch die Einlagerung von Fett in verschiedene Organe resultieren Insulinresistenz, Diabetes mellitus, polyzystisches Ovarsyndrom und nicht alkoholische Fettlebererkrankung sowie das Risiko von vaskulären Komplikationen und frühzeitige koronare Herzerkrankung. Da diese Komplikationen erst im späteren Krankheitsverlauf auftreten, erscheinen dem pU die Laborparameter HbA1c, Triglyceride und Blutzuckerspiegel als geeignete Effektmaße für den Wirksamkeitsnachweis von Metreleptin. Ein eindeutiger Zusammenhang oder Belege aus Studien zur Validierung des HbA1c als patientenrelevanter Endpunkt oder als Surrogat für die mit dem Leptinmangel einhergehende Symptomatik, die für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können, wurden nicht vorgelegt.</p> <p>Die tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12 wird als nicht patientenrelevant bewertet, jedoch ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	Tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12 – Studie FHA101
Operationalisierung	<p>Der HbA1c wurde als Laborparameter aus Blutproben der Patienten zu definierten Zeitpunkten bestimmt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu folgenden Zeitpunkten: Tag 1, Monat 3, Monat 6, Monat 9, Monat 12, danach alle 6 Monate bei Fortsetzen der Behandlung, bei vorzeitigem Studienaustritt und während der Nachbeobachtung.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Lipodystrophie ist durch subkutanen Fettverlust und daraus resultierenden Leptinmangel gekennzeichnet. Der Leptinmangel führt in Folge zu einem Verlust der</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Fähigkeit das Hunger- und Sättigungsgefühl sowie den Glukose- und Fettstoffwechsel zu regulieren. Als Folgekomplikationen entwickeln Patienten schwere Hypertriglyceridämien, bis hin zur Pankreatitis. Durch die Einlagerung von Fett in verschiedene Organe resultieren Insulinresistenz, Diabetes mellitus, polyzystisches Ovarsyndrom und nicht alkoholische Fettlebererkrankung sowie das Risiko von vaskulären Komplikationen und frühzeitige koronare Herzerkrankung. Da diese Komplikationen erst im späteren Krankheitsverlauf auftreten, erscheinen dem pU die Laborparameter HbA1c, Triglyceride und Blutzuckerspiegel als geeignete Effektmaße für den Wirksamkeitsnachweis von Metreleptin.</p> <p>Ein eindeutiger Zusammenhang oder Belege aus Studien zur Validierung des HbA1c als patientenrelevanter Endpunkt oder als Surrogat für die mit dem Leptinmangel einhergehende Symptomatik, die für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können, wurden nicht vorgelegt.</p> <p>Die tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12 wird als nicht patientenrelevant bewertet, jedoch ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	Prozentuale Veränderung der Triglyceride bis Monat 12 – Studie NIH 991265 / 20010769
Operationalisierung	<p>Der Triglyceridspiegel (nüchtern) wurde als Laborparameter aus Blutproben der Patienten zu definierten Zeitpunkten bestimmt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu jeder Studienvisite: <u>NIH 991265</u> - zu Baseline, Monat 1, Monat 2, Monat 3, Monat 4, Monat 6, Monat 8, Monat 12, danach alle 6 Monate; <u>NIH 2001076</u> - zu Baseline, Monat 1, Monat 2, Monat 4, Monat 8, Monat 12, Monat 18, Monat 24, danach alle 6 Monate.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Die Lipodystrophie ist durch subkutanen Fettverlust und daraus resultierenden Leptinmangel gekennzeichnet. Der Leptinmangel führt in Folge zu einem Verlust der Fähigkeit das Hunger- und Sättigungsgefühl sowie den Glukose- und Fettstoffwechsel zu regulieren. Als Folgekomplikationen entwickeln Patienten schwere Hypertriglyceridämien, bis hin zur Pankreatitis. Durch die Einlagerung von Fett in verschiedene Organe resultieren Insulinresistenz, Diabetes mellitus, polyzystisches Ovarsyndrom und nicht alkoholische Fettlebererkrankung sowie das Risiko von vaskulären Komplikationen und frühzeitige koronare Herzerkrankung. Da diese Komplikationen erst im späteren Krankheitsverlauf auftreten, erscheinen dem pU die Laborparameter HbA1c, Triglyceride und Blutzuckerspiegel als geeignete Effektmaße für den Wirksamkeitsnachweis von Metreleptin.</p> <p>Ein eindeutiger Zusammenhang oder Belege aus Studien zur Validierung des Triglyceridspiegels (nüchtern) als patientenrelevanter Endpunkt oder als Surrogat für die mit dem Leptinmangel einhergehende Symptomatik, die für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können, wurden nicht vorgelegt.</p> <p>Die prozentuale Veränderung des Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 wird als nicht patientenrelevant bewertet, jedoch ergänzend dargestellt.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Prozentuale Veränderung der Triglyceride bis Monat 12 – Studie FHA101
Operationalisierung	<p>Der Triglyceridspiegel (nüchtern) wurde als Laborparameter aus Blutproben der Patienten zu definierten Zeitpunkten bestimmt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebung des Endpunktes erfolgte zu folgenden Zeitpunkten: Tag 1, Monat 3, Monat 6, Monat 9, Monat 12, danach alle 6 Monate bei Fortsetzen der Behandlung, bei vorzeitigem Studienaustritt und während der Nachbeobachtung. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Lipodystrophie ist durch subkutanen Fettverlust und daraus resultierenden Leptinmangel gekennzeichnet. Der Leptinmangel führt in Folge zu einem Verlust der Fähigkeit das Hunger- und Sättigungsgefühl sowie den Glukose- und Fettstoffwechsel zu regulieren. Als Folgekomplikationen entwickeln Patienten schwere Hypertriglyceridämien, bis hin zur Pankreatitis. Durch die Einlagerung von Fett in verschiedene Organe resultieren Insulinresistenz, Diabetes mellitus, polyzystisches Ovarsyndrom und nicht alkoholische Fettlebererkrankung sowie das Risiko von vaskulären Komplikationen und frühzeitige koronare Herzerkrankung. Da diese Komplikationen erst im späteren Krankheitsverlauf auftreten, erscheinen dem pU die Laborparameter HbA1c, Triglyceride und Blutzuckerspiegel als geeignete Effektmaße für den Wirksamkeitsnachweis von Metreleptin. Ein eindeutiger Zusammenhang oder Belege aus Studien zur Validierung des Triglyceridspiegels (nüchtern) als patientenrelevanter Endpunkt oder als Surrogat für die mit dem Leptinmangel einhergehende Symptomatik, die für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können, wurden nicht vorgelegt. Die prozentuale Veränderung des Triglyceridspiegels (nüchtern) bis Monat 12 wird als nicht patientenrelevant bewertet, jedoch ergänzend dargestellt.</p>

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse – Studie NIH 991265 / 20010769
Operationalisierung	<p>Ein <u>unerwünschtes Ereignis (UE)</u> wird definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, z. B. ein unangenehmes und ungewolltes körperliches Anzeichen, Symptom, eine Erkrankung oder ein Laborparameter, was bei einem Patienten während einer klinischen Studie mit Verabreichung eines Prüfpräparates auftrat oder sich verschlechterte, unabhängig davon ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung stand. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation war nicht zwingend erforderlich.</p> <p>Ein <u>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</u> wird definiert als jedes UE, das zu einem der folgenden Ergebnisse führte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod; • Lebensbedrohlicher Zustand; • ein Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts; • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Handlungsunfähigkeit; • eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler;

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<ul style="list-style-type: none"> • ein bedeutendes medizinisches Ereignis, 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. <p>Alle UEs werden nach MedDRA Version 19.0 kodiert, die Darstellung erfolgt nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT). Ein UE, was mehrfach bei einem Patienten auftrat, wurde nur einmal in der jeweiligen SOC und PT erfasst. Als weitere wichtige unerwünschte Ereignisse gelten: Hypoglykämien, schwerwiegende Infektionen, Neoplasien, Autoimmunerkrankungen, Pankreatitis, Reaktionen an der Einstichstelle, Lebererkrankungen, Hypersensitivität, Schwangerschaft.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die unerwünschten Ereignisse werden ab Verabreichung der ersten Dosis Metreleptin zu jeder Studienvsiste erhoben, bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung der Sicherheitsbewertung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse – Studie FHA101
Operationalisierung	<p>Ein <u>unerwünschtes Ereignis (UE)</u> wird definiert als jedes neue unerwünschte medizinische Ereignis oder jede Verschlechterung eines bereits bestehenden Gesundheitszustandes bei einem Patienten, dem ein Prüfpräparat verabreicht wurde und was nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung hatte. Als UE galt daher jedes unbeabsichtigte körperliche Anzeichen (wie z.B. ein abnormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit, die zeitlich mit der Verwendung des Prüfpräparats verbunden ist, unabhängig davon, ob sie im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat betrachtet wird oder nicht.</p> <p>Ein <u>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</u> wird definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zu einem der folgenden Ergebnisse führte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod; • Lebensbedrohlicher Zustand; • ein Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts; • eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Handlungsunfähigkeit; • eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler; • ein bedeutendes medizinisches Ereignis, 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. <p>Alle UEs wurden nach MedDRA Version 19.0 kodiert, die Darstellung erfolgt nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT). Ein UE, was mehrfach bei einem Patienten auftrat, wurde nur einmal in der jeweiligen SOC und PT erfasst. Als weitere wichtige unerwünschte Ereignisse gelten: Hypoglykämien, schwerwiegende</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Infektionen, Neoplasien, Autoimmunerkrankungen, Pankreatitis, Reaktionen an der Einstichstelle, Lebererkrankungen, Hypersensitivität, Schwangerschaft.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die unerwünschten Ereignisse wurden ab Verabreichung der ersten Dosis Metreleptin zu jeder Studienvisite erhoben, bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung der Sicherheitsbewertung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung neben der Auswertung der Sicherheit und Mortalität die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte ergänzend dargestellt:

- Tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12
- Prozentuale Veränderung der Triglyceride bis Monat 12.

Tabelle 12: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie NIH 991265

Studienvisite (Monate) Endpunkt	BS	M1	M2	M4	M6	M8	M12	nach 12 M alle 6 M
Veränderung HbA1c bis Monat 12 ¹⁾	X	X	X	X	X	X	X	X
Veränderung Triglyceride bis Monat 12 ¹⁾	X	X	X	X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse ²⁾	X	X	X	X	X	X	X	X

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben.

Abkürzungen: BS: Baseline; M: Monat

Tabelle 13: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie NIH 2001076

Studienvisite (Monate) Endpunkt	BS	M1	M2	M4	M8	M12	M18	M24	nach 24 M alle 6 M
Veränderung HbA1c bis Monat 12 ¹⁾	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Veränderung Triglyceride bis Monat 12 ¹⁾	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse ²⁾	X	X	X	X	X	X	X	X	X

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben.

Abkürzungen: BS: Baseline; M: Monat

Tabelle 14: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie FHA101

Studienvisite (Tag/Woche/Monat) Endpunkt	D1	W1	M1	M2	M3	M6	M9	M12	ET - nach 12 M alle 6 M ³⁾
Veränderung HbA1c bis Monat 12 ¹⁾	X				X	X	X	X	X
Veränderung Triglyceride bis Monat 12 ¹⁾	X				X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse ²⁾	X	X	X	X	X	X	X	X	X

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben.

³⁾ Nach 12 Monaten Studienbehandlung erfolgte die Fortsetzung der Behandlung, Studienvisite dann alle 6 Monate oder 3 Monate nach Studienende bzw. bei vorzeitigem Studienaustritt und während der Nachbeobachtung.

Abkürzungen: BS: Baseline; D: Tag; ET: Erhaltungstherapie; M: Monat; W: Woche

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene wird sowohl für die NIH 991265 / 20010769 als auch für die FHA101 aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

2.5.4 Statistische Methoden

Der statistische Analyseplan (SAP) der NIH 991265 / 20010769 basiert auf der letzten Änderung für das Protokoll NIH 991265 (Änderung 3; Juli 2001) und der letzten Änderung für das Protokoll NIH 20010769 (Änderung O; Februar 2015). Der SAP der FHA101 basiert auf der Änderung 10 des Protokolls (Dezember 2013). Die finale Version des SAP (Version 2.0) beider Studien (NIH 991265 / 20010769 und FHA101) ist auf den 7. September 2016 datiert.

Die Daten aus beiden Studien (NIH 991265 und NIH 20010769) werden zur Analyse zusammengeführt. Die Studie NIH 2001076 ermöglichte den Übergang der Studienteilnehmer aus der NIH 991265 in die Studie (Roll over). Aufgrund der Heterogenität der verschiedenen Lipodystrophie-Typen, die die Studienpopulation umfasst, und das Vorhandensein von Stoffwechselanomalien sowie der vorliegenden Unterschiede in der Krankheitsschwere zwischen den Geschlechtern werden die Ergebnisse getrennt nach LD-Typ (GL, PL) und Geschlecht präsentiert. Diese Form der Datenpräsentation wurde auch für die Studie FHA101 gewählt. Sowohl in der NIH 991265 / 20010769 als auch in der FHA101 war zudem eine PL-Subgruppe definiert, die signifikante Stoffwechselanomalien im Zusammenhang mit ihrer Krankheit aufwies: Baseline-HbA1c $\geq 6,5$ % und Baseline-Triglyceridlevel $\geq 5,65$ mmol/l. Die Ergebnisse dieser Subgruppe werden in Abschnitt 2.6.5 berichtet.

Fallzahlplanung NIH 991265 / 20010769 und FHA101

Basierend auf Daten einer Querschnittsstudie wurden die Daten für die mittleren HbA1c-Werte von 8 Patienten mit generalisierter Lipodystrophie bei $9,1 \pm 2,2$ % und für die mittleren Triglyceridspiegel von $2,200 \pm 900$ mg/dl ermittelt. Für die Validierung der geplanten Stichprobe wurde eine 80 % Power, ein Signifikanzniveau von 5 % und als klinisch relevante Veränderung eine tatsächliche Abnahme des HbA1c um 1 % über einen Zeitraum von 4 Monaten (NIH 991265) bzw. 1,5 % über einen Zeitraum von 12 Monaten (NIH 2001076) und ein Rückgang des Triglyceridspiegels um 660 mg/dl bestimmt. Auf Grundlage dieser Annahmen wurde eine erforderliche Stichprobe von 32 bzw. 15 Patienten kalkuliert, um einen Rückgang des HbA1c um 1 % bzw. 1,5 % und 13 Patienten,

um eine Reduktion der Triglyceride um 660 mg/dl nachzuweisen. Die endgültige Stichprobe der [NIH 991265 / 20010769](#) betrug 107 Patienten.

Die [FHA101](#) ermöglichte Patienten mit LD im Rahmen eines Expanded-Access-Programms den Zugang zu Metreleptin. Statistische Schlussfolgerungen waren nicht geplant, daher ist auch formal kein Stichprobenumfang kalkuliert worden. Insgesamt wurden 41 Patienten in die Studie aufgenommen.

Analyse der primären Endpunkte NIH 991265 / 20010769 und FHA101

Die primären Wirksamkeitsendpunkte der Studien [NIH 991265 / 20010769](#) und [FHA101](#) sind die tatsächliche Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis Monat 12 und die prozentuale Veränderung der Triglyceride (nüchtern) von Studienbeginn bis Monat 12. Die Auswertung der primären Endpunkte erfolgt jeweils für das FAS. Die Beschreibung und Auswertung der primären Endpunkte wird mittels deskriptiver Statistik, 95 % KIs, getrennt nach LD-Typ (GL, PL) und PL-Subgruppe, nach Geschlecht und für GL gesamt und PL gesamt zusammengefasst. Die Berechnung der p-Werte erfolgt unter Verwendung von gepaarten t-Tests, zur Überprüfung ob die Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12 bei einem einseitigen α -Level von 0,025 signifikant von Null abweicht.

Um fehlende Werte zu Monat 12 für die HbA1c- und Triglycerid-Daten zu ersetzen, wird eine LOCF-Imputation (Last Observation Carried Forward) angewendet. Dabei werden nur Ergebnisse berücksichtigt, die mindestens 6 Monate (180 Tage) nach Baseline erhoben wurden. Die Auswertung der primären Wirksamkeitsendpunkte umfasst somit alle Patienten, die mindestens eine Baseline-Erhebung und mindestens Daten zu Monat 6 vorweisen können. Sofern Daten für < 10 % der Patienten pro Studienvisite verfügbar sind, wurden diese nicht berichtet.

Eine Anpassung der Analyse der zwei primären Endpunkte hinsichtlich multipler Vergleiche wird als nicht erforderlich angesehen, da die Endpunkte Veränderung des HbA1c und der Triglyceridwerte (nüchtern) gegenüber dem Ausgangswert als co-primäre Endpunkte angesehen werden, d.h. für ein insgesamt signifikantes Ergebnis ist eine Signifikanz bei beiden Endpunkten erforderlich.

Fehlende, ungenutzte und fehlerhafte Werte NIH 991265 / 20010769 und FHA101

Fehlende Datenpunkte werden generell nicht ersetzt. Für die Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte zu Monat 12 wird zur Imputation fehlender Daten die LOCF-Methode verwendet. Als unterstützende Analyse erfolgt zusätzlich eine Auswertung mittels WOCF-Methode (Worst Observation Carried Forward).

Bei der Auswertung der Sicherheitsdaten wurde wie folgt vorgegangen: Wenn der Tag des Monats fehlt, wird der Tag des Beginns auf den ersten Tag des Monats gesetzt, außer Monat und Jahr stimmten mit dem Zeitpunkt der Verabreichung der Studienbehandlung überein. In diesem Fall wird, um das Ereignis konservativ als Behandlungsaufschub zu melden, für den Tag des Beginns das Datum der Behandlung angenommen. Wenn sowohl der Tag des Beginns als auch der Monat fehlen, wird als Tag und Monat der 1. Januar angenommen, außer das Ereignis trat im selben Jahr ein wie die Verabreichung der Studienbehandlung. In diesem Fall wird der Eintritt des Ereignisses auf den Tag der Studienbehandlung datiert, um das Ereignis konservativ als behandlungsbedingt zu melden.

Bei Fehlen eines Studieneinstiegsdatums wird der Behandlungstag datiert. Vollständig fehlende Ausgangsdaten (Complete Missing, d.h. fehlender Tag, fehlender Monat und fehlendes Jahr) werden nicht imputiert. Teilweise fehlende Ausgangsdaten werden nach einem a priori festgeschriebenen Vorgehen imputiert. Studienvisiten, die außerhalb der geplanten Intervalle stattfinden, werden nicht in die Wirksamkeitsanalysen einbezogen, es sei denn, sie werden mittels LOCF imputiert.

Interimsanalysen NIH 991265 / 20010769 und FHA101

Im Laufe der Studie wurden an mehreren Datenschnitten vorläufige Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten untersucht. Aus diesem Grund wurden mehrere Zwischenberichte für die Einreichung von Zulassungsanträgen erstellt. Alle zusätzlichen Daten werden im finalen Studienbericht veröffentlicht. Diese Analysen haben keine Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Sensitivitätsanalysen für die primären Wirksamkeitsendpunkte NIH 991265 / 20010769 und FHA101

Sensitivitätsanalysen für die primären Endpunkte wurden erstellt auf Basis des EEAS (Efficacy-Evaluable Analysis Set), CFAS (Controlled Concomitant Medication Full Analysis Set) und CEEAS (Controlled Concomitant Medication Efficacy-Evaluable Analysis Set). Patienten wurden für die Analysen der Veränderung von HbA1c und Triglyceriden der CFAS oder CEEAS nur dann berücksichtigt, wenn in den ersten 12 Monaten kein Anstieg der antidiabetischen und lipidsenkenden Therapien dokumentiert wurde. Für Analysen mit dem CFAS wurde eine LOCF-Imputation verwendet. Für eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse der primären Endpunkte mit dem FAS wurde eine WOCF-Imputation verwendet.

Subgruppenanalysen NIH 991265 / 20010769 und FHA101

Subgruppenanalysen waren für die primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen sowie für ausgewählte Sicherheitsparameter (Exposition und unerwünschte Ereignisse) geplant (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).

Analysepopulationen NIH 991265 / 20010769 und FHA101

Die Präsentation und Analyse der Daten wurde für die folgenden Analysesets durchgeführt:

- Safety Analysis Set (SAS), Sicherheitspopulation: Alle eingeschriebenen Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.
- Full Analysis Set (FAS), Vollständiges Analyseset: Alle Patienten in der SAS, bei denen die primären Wirksamkeitsparameter zu Studienbeginn und bei mindestens einer Studienvisite nach Studienbeginn erhoben wurde.

Die Auswertungen für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der FAS. Die Auswertung der Sicherheit erfolgte für das SAS.

Tabelle 15: Analysepopulationen in Studie NIH 991265 / 20010769 und Studie FHA101

Studie AP	GL Männer n/N(%)	GL Frauen n/N(%)	GL Gesamt n/N(%)	PL Subgruppe n/N(%)	PL Frauen n/N(%)	PL Gesamt n/N(%)	Studie Gesamt n/N(%)
NIH 991265 / 20010769							
FAS	15/15 (100)	47/51 (92)	62/66 (94)	30/31 (97)	39/40 (98)	40/41 (98)	102/107 (95)
SAS	15/15 (100)	51/51 (100)	66/66 (100)	31/31 (100)	40/40 (100)	41/41 (100)	107/107 (100)
FHA101							
FAS	1/1 (100)	8/8 (100)	9/9 (100)	7/7 (100)	28/31 (90)	29/32 (90,6)	38/41 (93)
SAS	1/1 (100)	8/8 (100)	9/9 (100)	7/7 (100)	31/31 (100)	32/32 (100)	41/41 (100)

Abkürzungen: AP: Analysepopulation; FAS: Full Analysis Set; GL: Generalisierte Lipodystrophie; k.A.: keine Angaben; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SAS: Safety Analysis Set

Veränderung der geplanten Analysen NIH 991265 / 20010769

Folgende Änderungen bis zum finalen SAP wurden durchgeführt:

- Zusätzliche Tabellen für zeitliche Veränderungen der Triglyceridspiegel (deskriptive Statistiken) wurden für das FAS erstellt.
- Zusätzliche Kategorien für Stoffwechselanomalien für Parameter von Interesse (HbA1c und Triglyceride) wurden in die Baseline-Tabellen aufgenommen.
- Eine medizinische Überprüfung aller MedDRA PTs wurden durchgeführt, um festzustellen ob es weitere Autoimmunstörungen gab, die in die Kategorie andere schwerwiegende Ereignisse aufgenommen werden sollten.

Veränderung der geplanten Analysen FHA101

Folgende Änderungen bis zum finalen SAP wurden durchgeführt:

- Zusätzliche Kategorien für Stoffwechselanomalien für Parameter von Interesse (HbA1c und Triglyceride) wurden in die Baseline-Tabellen aufgenommen.
- Eine medizinische Überprüfung aller MedDRA PTs wurden durchgeführt, um festzustellen ob es weitere Autoimmunstörungen gab, die in die Kategorie andere schwerwiegende Ereignisse aufgenommen werden sollten.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Vom pU werden Daten von zwei Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Leptinersatztherapie bei Patienten mit Lipodystrophie vorgelegt.

In die pivotale Studie NIH 991265 / 20010769 waren 107 Patienten eingeschlossen, darunter 66 Patienten mit generalisierter Lipodystrophie (GL), davon die meisten weiblich (51 Patienten, 77 %) und kaukasischer Abstammung (31 Patienten, 47 %). Die Mehrheit der Patienten war zu Studienbeginn < 18 Jahre alt (45 Patienten, 68 %), davon waren 28 Patienten (42,4 %) zwischen ≥ 12 bis < 18 Jahre und 17 Patienten (26 %) < 12 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 15 Jahren (min: 1 Jahr; max: 68 Jahre). 45 Patienten (68 %) in der GL-Population wiesen eine

familiäre Form der GL auf, 21 (32 %) die erworbene Form der GL. Die mittlere Leptinkonzentration zu Studienbeginn betrug 1,3 ng/ml, der mittlere BMI lag bei 20,7 kg/m² und die Mehrzahl der Studienteilnehmer (48 Patienten, 73 %) wogen > 40 kg. Insgesamt 41 Patienten der Studienpopulation in der NIH 991265 / 20010769 wiesen eine partielle Lipodystrophie (PL) auf, davon waren 40 Patienten (98 %) weiblich. 31 Patienten (76 %) der PL-Population wurden einer PL-Subgruppe zugeordnet, die dadurch gekennzeichnet war, dass Patienten signifikante Stoffwechselanomalien aufwiesen: Baseline HbA1c \geq 6,5 % und Triglyceride \geq 5,65 mmol/l. 88 % der PL-Patienten waren kaukasischer Abstammung. Das Durchschnittsalter der Patienten mit PL war höher als in der GL-Population und lag bei 34 Jahren (min: 10,0; max: 64,0 Jahre); 33 Patienten (81 %) waren \geq 18 Jahre alt. Die meisten PL-Patienten (35 Patienten, 85 %) wiesen die familiäre PL auf, 6 Patienten (15 %) eine erworbene Form der PL. Die Leptinkonzentration lag im Mittel bei 6,4 ng/ml und damit ebenfalls höher als in der GL-Population. 40 der 41 Patienten (98 %) wiesen zu Studienbeginn ein Körpergewicht von > 40 kg auf, der mittlere BMI lag bei 25,8 kg/m². Der HbA1c lag zu Studienbeginn bei 8,7 % für Patienten mit GL und bei 7,8 % für Patienten mit PL (PL-Subgruppe 8,6 %). Der Nüchternblutglukosespiegel war zu Studienbeginn in beiden Populationen \geq 6,99 mmol/l. Die Triglyceridwerte (nüchtern) waren zwischen den Geschlechtern und den LD-Typen sehr ungleich verteilt. In der GL-Population gesamt lagen die Werte im Mittel bei 14,5 mmol/l mit einem Range von 0,6 bis 143,3 mmol/l; in der PL-Population gesamt bei 12,0 mmol/l, Range 1,1 bis 109,5 mmol/l (siehe Tabelle 18).

Die überwiegende Mehrheit der Patienten in der GL- und PL-Population (80 % und 90 %) erhielten Antidiabetika. Lipidsenker wurden häufiger Patienten mit PL verabreicht (83 %) im Vergleich zu Patienten mit GL (52 %). Andere verabreichte Präparate waren unter anderem Lisinopril und Enalapril, Acetylsalicylsäure und Vitamine.

Von den 107 Studienteilnehmer der Studie NIH 991265 / 20010769 haben 38 (35,5 %) Patienten die Studie vorzeitig verlassen, wobei der Anteil in beiden Populationen etwa gleich hoch ausfiel. Von den 9 Patienten, die ursprünglich an der Studie NIH 991265 teilnahmen, zogen sich 5 Patienten vorzeitig von der Behandlung zurück, ebenso wie 33 der 98 Patienten, die mit der Metreleptin-Behandlung in der Studie NIH 20010769 begannen. 4 Patienten (3,7 %) verstarben vor Studienende. Die mittlere Behandlungsdauer war in der GL-Population mit 62,5 Monaten (SD: 45,66 Monate) länger als in der PL-Population mit 48,1 Monate (SD: 44,14 Monate). Die durchschnittliche Tagesdosis in mg/Tag war für die PL-Patienten mit MW: 8,4 mg (SD: 2,45 mg) deutlich höher als in der GL-Population mit MW: 5,0 mg (SD: 3,01 mg).

In die Studie FHA101 waren 41 Patienten eingeschlossen, darunter 9 Patienten (22 %) mit GL und 32 Patienten (78 %) mit PL. Von den 9 Patienten mit GL waren die meisten Patienten weiblich (8 Patienten, 89 %) und kaukasischer Abstammung (8 Patienten, 89 %). Zudem war die Mehrheit der GL-Patienten (6 Patienten, 67%) zu Studienbeginn \geq 18 Jahre alt; das Durchschnittsalter lag bei 29,7 Jahren (min: 9,0 Jahre; max: 67,0 Jahre). 2 der GL-Patienten (22 %) wiesen die kongenitale Form der LD auf, 6 Patienten (67%) die erworbene Form und für 1 Patienten wurde der Subtyp nicht gemeldet. Die mittlere Leptinkonzentration zu Studienbeginn betrug 0,7 ng/ml bei einem BMI von 22,6 kg/m² und 8 der 9 GL-Patienten (89 %) wogen zu Studienbeginn > 40 kg. Insgesamt 32 Patienten der Studienpopulation wiesen eine PL auf, davon waren 31 (97 %) weiblich und kaukasischer Abstammung (69 %). Die Patienten mit PL waren zu Studienbeginn älter als Patienten mit GL. Das Durchschnittsalter lag bei 46 Jahren (min: 23,0 Jahre; max: 67,0 Jahre), somit waren alle PL-Patienten \geq 18 Jahre alt. Eine familiäre Form der Erkrankung wiesen 29 der 32 Patienten (91 %) auf. Die mittlere Leptinkonzentration zu Studienbeginn betrug 15,9 ng/ml bei

einem BMI von 30,9 kg/m² und alle Patienten der PL-Population waren > 40 kg schwer. Unter den Patienten mit GL lag der HbA1c zu Studienbeginn bei 7,7 % und bei 8,1 % für Patienten mit PL. 67 % der Patienten in der GL-Population und 66 % der Patienten in der PL-Population hatten dazu einen Nüchternblutglukosespiegel $\geq 6,99$ mmol/l zu Studienbeginn. Die durchschnittlichen Triglyceridlevel (nüchtern) waren auch in der FHA101 sehr unterschiedlich zwischen den LD-Typen verteilt und lagen für GL-Patienten zu Studienbeginn bei 19,9 mmol/l und bei den PL-Patienten bei 7,9 mmol/l. Mehr als zwei Drittel der GL- und PL-Patienten wiesen Triglyceridwerte von $\geq 2,26$ mmol/l auf. Die Mehrheit der Patienten wiesen erhöhte HbA1c-Werte von $\geq 6,5$ % in Kombination mit einem Triglyceridlevel von $\geq 2,26$ mmol/l zu Studienbeginn auf.

Antidiabetische Behandlungen sowie lipidsenkende Therapien erhielten 22 % aller GL-Patienten und 59 % aller PL-Patienten. Weitere verabreichte Präparate waren Lisinopril und Hydrochlorothiazid, Spironolacton sowie Acetylsalicylsäure und Vitamine.

Von den 41 Studienteilnehmern der Studie FHA101 brachen 24 Patienten die Studie vorzeitig ab. Dabei fiel der Anteil Patienten in der PL-Population mit 20/32 (63 %) höher aus als in der GL-Population mit 4/9 (44 %). Die mittlere Behandlungsdauer war in beiden Populationen ähnlich (PL: 27,8 Monate (SD: 20,41 Monate) vs. GL: 25,9 Monate (SD: 21,76 Monate)). Die durchschnittliche Tagesdosis in mg/Tag fiel bei den PL-Patienten im Vergleich zur GL-Population höher aus: 7,6 mg (SD: 2,74 mg) vs. 3,1 mg (SD: 1,23 mg).

Weitere Details beider Studien zu den allgemeinen Studienangaben und der Charakteristik der Studienpopulation sind den Tabellen 16 bis 18 zu entnehmen.

Die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit werden in den nachfolgenden Tabellen getrennt nach LD-Typ und Geschlecht dargestellt (Tabelle 19 bis Tabelle 28). Da in der PL-Population beider Studien bis auf jeweils einen Studienteilnehmer alle weiblich waren, werden die Ergebnisse für Frauen der PL-Population sowie die PL-Population gesamt dargestellt.

Tabelle 16: Allgemeine Angaben Studie NIH 991265 / 20010769 - Sicherheitspopulation

Studie	NIH 991265 / 20010769				
	GL Männer N = 15	GL Frauen N = 51	GL Gesamt N = 66	PL Gesamt N = 41	Gesamt N = 107
Patienten mit Behandlung, N	15	51	66	41	107
Vorzeitiger Studienabbruch, n (%)	7 (46,7)	16 (31,4)	23 (34,8)	15 (36,6)	38 (35,5)
Untauglichkeit ermittelt	2 (13,3)	0	2 (3,0)	0	2 (1,9)
Non-Compliance	2 (13,3)	3 (5,9)	5 (7,6)	6 (14,6)	11 (10,3)
aufgrund von UE	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	1 (0,9)
Einwilligung widerrufen	0	0	0	0	0
Entscheidung Studienpersonal	0	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	1 (2,0)	1 (1,5)	0	1 (0,9)
Tod	0	3 (5,9)	3 (4,5)	1 (2,4)	4 (3,7)
Andere	3 (20,0)	8 (15,7)	11 (16,7)	8 (19,5)	19 (17,8)
Behandlungsdauer (Monate), N	15	51	66	41	k.A.
Mittelwert (SD)	62,7 (42,17)	62,5 (47,03)	62,5 (45,66)	48,1 (44,14)	
Median	49,9	49,8	49,9	29,5	
min; max	8,1; 154,9	3,4; 166,0	3,4; 166,0	6,1; 167,7	

Studie	NIH 991265 / 20010769				
	GL Männer N = 15	GL Frauen N = 51	GL Gesamt N = 66	PL Gesamt N = 41	Gesamt N = 107
Dosierung ¹⁾ (mg/Tag)	15	51	66	41	k.A.
Mittelwert (SD)	3,3 (1,39)	5,5 (3,18)	5,0 (3,01)	8,4 (2,45)	
Median	3,0	4,7	4,4	8,1	
min; max	1,9; 6,9	0,8; 19,0	0,8; 19,0	4,3; 15,7	
Anzahl Dosis-Reduzierungen/- Unterbrechungen pro Patient, N	15	51	66	41	k.A.
Mittelwert (SD)	1,9 (2,07)	1,5 (1,58)	1,6 (1,69)	0,6 (1,07)	
Median	1,0	1,0	1,0	0,0	
min; max	0,0; 7,0	0,0; 5,0	0,0; 7,0	0,0; 5,0	

¹⁾ Die durchschnittliche Tagesdosis berechnet sich aus der kumulativen Menge der Arzneimittelexposition dividiert durch die Gesamtzahl der geplanten Dosierungstage.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; k.A.: keine Angaben; max: Maximum; min: Minimum; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17: Allgemeine Angaben Studie FHA101

Studie	FHA101	
	GL Gesamt N = 9	PL Gesamt N = 32
Patienten mit Behandlung, N	9	32
Vorzeitiger Studienabbruch, n (%)	4 (44,4)	20 (62,5)
aufgrund von UE	0	3 (9,4)
Lost to Follow-up	1 (11,1)	1 (3,1)
Tod	1 (11,1)	1 (3,1)
Entscheidung Prüfarzt	1 (11,1)	6 (18,8)
Einwilligung widerrufen	1 (11,1)	9 (28,1)
Behandlungsdauer (Monate), N	8	32
Mittelwert (SD)	25,9 (21,76)	27,8 (20,41)
Median	21,3	23,1
min; max	2,6; 65,0	1,1; 67,6
Dosierung ¹⁾ (mg/Tage), N	3	24
Mittelwert (SD)	3,1 (1,23)	7,6 (2,74)
Median	3,7	8,7
min; max	1,7; 3,9	1,0; 13,2
Anzahl Dosis-Reduzierungen/-Unterbrechungen pro Patient, N	3	16
Mittelwert (SD)	2,0 (0,00)	2,0 (1,28)
Median	2,0	2,0
min; max	2,0; 2,0	1,0; 5,0

¹⁾ Die Dosierung wird berechnet aus der kumulativen Menge der Arzneimittelexposition dividiert durch die tatsächliche Behandlungsdauer.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; max: Maximum; min: Minimum; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation der Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101 - Sicherheitspopulation

Studie	NIH 991265 / 20010769				FHA101	
	GL Männer N = 15	GL Frauen N = 51	GL gesamt N = 66	PL gesamt N = 41	GL gesamt N = 9	PL gesamt N = 32
<i>Alter (Jahre)</i>						
Mittelwert (SD)	19,5 (18,10)	17,3 (10,63)	17,8 (12,59)	34,1 (14,64)	29,7 (18,37)	46,0 (11,43)
Median	13,0	16,0	15,0	34,0	25,0	44,5
min; max	1,0; 68,0	2,0; 59,0	1,0; 68,0	10,0; 64,0	9,0; 67,0	23,0; 67,0
<i>Altersgrp. (Jahre), n (%)</i>						
< 2	1 (6,7)	0	1 (1,5)	0	0	0
≥ 2-< 6	0	4 (7,8)	4 (6,1)	0	0	0
≥ 6-< 12	5 (33,3)	7 (13,7)	12 (18,2)	2 (4,9)	2 (22,2)	0
≥ 12-< 18	5 (33,3)	23 (45,1)	28 (42,4)	6 (14,6)	1 (11,1)	0
< 18	11 (73,3)	34 (66,7)	45 (68,2)	8 (19,5)	3 (33,3)	0
≥ 18	4 (26,7)	17 (33,3)	21 (31,8)	33 (80,5)	6 (66,7)	32 (100)
<i>Geschlecht, n (%)</i>						
männlich	15 (100)	0	15 (22,7)	1 (2,4)	1 (11,1)	1 (3,1)
weiblich	0	51 (100)	51 (77,3)	40 (97,6)	8 (88,9)	31 (96,9)
<i>Ethnie (genetisch) n (%)</i>						
Kaukasier/weiß	7 (46,7)	24 (47,1)	31 (47,0)	36 (87,8)	8 (88,9)	22 (68,8)
Schwarz	2 (13,3)	14 (27,5)	16 (24,2)	0	1 (11,1)	3 (9,4)
Asiaten	1 (6,7)	2 (3,9)	3 (4,5)	1 (2,4)	0	1 (3,1)
Indigene Völker	0	2 (3,9)	2 (3,0)	0	0	2 (6,3)
Hispanoamerikaner	5 (33,3)	6 (11,8)	11 (16,7)	2 (4,9)	0	1 (3,1)
Andere	0	3 (5,9)	3 (4,5)	2 (4,9)	0	3 (9,4)
<i>LD-Typ n (%)</i>						
Erworben	7 (46,7)	14 (27,5)	21 (31,8)	6 (14,6)	6 (66,7)	3 (9,4)
Kongenital/Familiär	8 (53,3)	37 (72,5)	45 (68,2)	35 (85,4)	2 (22,2)	29 (90,6)
<i>Leptinlevel, nüchtern ng/ml, N</i>						
	15	49	64	41	3	20
Mittelwert (SD)	1,0 (0,74)	1,4 (1,03)	1,3 (0,98)	6,4 (3,52)	0,7 (0,0)	15,9 (11,1)
Median	1,0	1,1	1,0	5,9	0,7	15,4
min; max	0,3; 3,3	0,2; 5,3	0,2; 5,3	1,0; 16,9	0,7; 0,7	1,4; 42,9
<i>Gewicht (kg), n</i>						
≤ 40 kg	4 (26,7)	14 (27,5)	18 (27,3)	1 (2,4)	1 (11,1)	0
> 40 kg	11 (73,3)	37 (72,5)	48 (72,7)	40 (97,6)	8 (88,9)	32 (100)
<i>BMI (kg/m²), N</i>						
	15	49	64	41	9	32
Mittelwert (SD)	20,9 (3,90)	20,6 (3,45)	20,7 (3,53)	25,8 (4,09)	22,6 (7,43)	30,9 (6,13)
Median	20,0	20,6	20,5	25,3	21,3	30,3
min; max	14,0; 26,9	14,1; 29,5	14,0; 29,5	17,7; 33,3	13,9; 38,4	19,1; 41,2
<i>Antidiabetika, n (%)</i>						
Jegliches Insulin	11 (73,3)	42 (82,4)	53 (80,3)	37 (90,2)	2 (22,2)	19 (59,4)
Nur Insulin	6 (40,0)	33 (64,7)	39 (59,1)	20 (48,8)	2 (22,2)	10 (31,3)
Nur Insulin + orale Med.	4 (27,6)	15 (29,4)	19 (28,8)	6 (14,6)	0	5 (15,6)
Nur orale Med.	2 (13,3)	18 (35,3)	20 (30,3)	13 (31,7)	2 (22,2)	6 (18,8)
	5 (33,3)	7 (13,7)	12 (18,2)	15 (36,6)	0	5 (15,6)

Studie	NIH 991265 / 20010769				FHA101	
	GL Männer N = 15	GL Frauen N = 51	GL gesamt N = 66	PL gesamt N = 41	GL gesamt N = 9	PL gesamt N = 32
<i>Orale Antidiabetika, n (%)</i>					k.A.	k.A.
Biguanide	7 (46,7)	25 (49,0)	32 (48,5)	28 (68,3)		
Glitazone	7 (46,7)	24 (47,1)	31 (47,0)	23 (56,1)		
Sulfonylharnstoffe	0	2 (3,9)	2 (3,0)	15 (36,6)		
	0	0	0	6 (14,6)		
<i>Lipidsenker, n (%)</i>						
HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren	6 (40,0)	28 (54,9)	34 (51,5)	34 (82,9)	2 (22,2)	19 (59,4)
Andere lipidmodifizierende Substanzen	3 (20,0)	8 (15,7)	11 (16,7)	13 (31,7)	1 (11,1)	9 (28,1)
Fibrate	1 (6,7)	9 (17,6)	10 (15,2)	19 (46,3)	1 (11,1)	7 (21,9)
	3 (20,0)	22 (43,1)	25 (37,9)	21 (51,2)	1 (11,1)	5 (15,6)
<i>Andere Begleitmedikation, n (%)</i>						
Metformin	-	-	-	-	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)
Spiroolacton	-	-	-	-	1 (1,11)	4 (12,5)
Simvastatin	-	-	-	-	1 (1,11)	5 (15,6)
Fischöl	-	-	-	-	1 (1,11)	4 (12,5)
Multivitamine	0	4 (7,8)	4 (6,1)	6 (14,6)	0	5 (15,6)
Cyclobenzaprin-Hydrochlorid	-	-	-	-	0	2 (6,3)
Acetylsalicylsäure	1 (6,7)	4 (7,8)	5 (7,6)	7 (17,1)	0	11 (34,4)
Hydrochlorothiazid	-	-	-	-	0	3 (9,4)
Pioglitazon-Hydrochlorid	-	-	-	-	0	4 (12,5)
Enalapril	2 (13,3)	5 (9,8)	7 (10,6)	4 (9,8)	-	-
Cholecalciferol	1 (6,7)	1 (2,0)	2 (3,0)	5 (12,2)	-	-
Ergocalciferol	0	1 (2,0)	1 (1,5)	6 (14,6)	-	-
<i>HbA1c, N</i>	15	49	64	41	9	32
Mittelwert (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
<i>HbA1c (%), n (%)</i>						
< 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)
<i>Triglyceride, nüchtern (mmol/l), N</i>	15	48	63	41	8	32
Mittelwert (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

Studie	NIH 991265 / 20010769				FHA101	
	GL Männer N = 15	GL Frauen N = 51	GL gesamt N = 66	PL gesamt N = 41	GL gesamt N = 9	PL gesamt N = 32
<i>Triglyceride, nüchtern n (%)</i>						
< 2,26 mmol/l	6 (40,0)	7 (13,7)	13 (19,7)	7 (17,1)	2 (22,2)	9 (28,1)
≥ 2,26 mmol/l	9 (60,0)	41 (80,4)	50 (75,8)	34 (82,9)	6 (66,7)	23 (71,9)
≥ 2,26-<5,65 mmol/l	6 (40,0)	18 (35,3)	24 (36,4)	19 (46,3)	k.A.	k.A.
≥ 5,65 mmol/l	3 (20,0)	23 (45,1)	26 (39,4)	15 (36,6)	3 (33,3)	7 (21,9)
<i>Komposit HbA1c u./o. Triglyceride, n (%)</i>						
HbA1c < 6,5 % und						
- TG < 2,26 mmol/l	4 (26,7)	2 (3,9)	6 (9,1)	3 (7,3)	0	1 (3,1)
- TG ≥ 2,26 mmol/l	2 (13,3)	7 (13,7)	9 (13,6)	9 (22,0)	3 (33,3)	4 (12,5)
- TG < 5,65 mmol/l	5 (33,3)	8 (15,7)	13 (19,7)	10 (24,4)	3 (33,3)	4 (12,5)
- TG ≥ 5,65 mmol/l	1 (6,7)	1 (2,0)	2 (3,0)	2 (4,9)	0	1 (3,1)
HbA1c ≥ 6,5 % und						
- TG < 2,26 mmol/l	2 (13,3)	5 (9,8)	7 (10,6)	4 (9,8)	2 (22,2)	8 (25,0)
- TG ≥ 2,26 mmol/l	7 (46,7)	34 (66,7)	41 (62,1)	25 (61,0)	3 (33,3)	19 (59,4)
- TG < 5,65 mmol/l	7 (46,7)	17 (33,3)	24 (36,4)	16 (39,0)	2 (22,2)	21 (65,6)
- TG ≥ 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 % u./o.					k.A.	k.A.
- TG ≥ 2,26 mmol/l	11 (73,3)	47 (92,2)	58 (87,9)	38 (92,7)		
- TG ≥ 5,65 mmol/l	10 (66,7)	41 (80,4)	51 (77,3)	31 (75,6)		
<i>Blutzucker, nüchtern (mmol/l), N</i>	15	49	64	41	9	32
Mittelwert (SD)	9,0 (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
<i>Blutzucker, nüchtern, n (%)</i>						
< 5,55 mmol/l	3 (20,0)	8 (15,7)	11 (16,7)	11 (26,8)	1 (11,1)	10 (31,3)
≥ 5,55-<6,99 mmol/l	4 (26,7)	6 (11,8)	10 (15,2)	8 (19,5)	2 (22,2)	1 (3,1)
≥ 6,99 mmol/l	8 (53,3)	35 (68,6)	43 (65,2)	22 (53,7)	6 (66,7)	21 (65,6)
<i>ALT, n (%)</i>						
≤ ULN	2 (13,3)	13 (25,5)	15 (22,7)	27 (65,9)	5 (55,6)	23 (71,9)
> ULN	13 (86,7)	36 (70,6)	49 (74,2)	14 (34,1)	4 (44,4)	9 (28,1)
<i>AST, n (%)</i>						
≤ ULN	5 (33,3)	23 (45,1)	28 (42,4)	31 (75,6)	5 (55,6)	27 (84,4)
> ULN	10 (66,7)	26 (51,0)	36 (54,5)	10 (24,4)	4 (44,4)	5 (15,6)

Abkürzungen: ALT: Alanin-Amino-Transferase; Altersgrp.: Altersgruppe; AST: Aspartat-Amino-Transferase; BMI: Body Mass Index; GL: Generalisierte Lipodystrophie; HbA1c: Glykosylierte hämoglobinspezifische A1c-Fraktion; k.A.: keine Angaben; LD: Lipodystrophie; max: Maximum; Med.: Medikation; min: Minimum; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TG: Triglyceride; ULN: Obere Normwertgrenze (Upper Limit of Normal)

2.6.2 Mortalität

Todesfälle

NIH 991265 / 20010769

Todesfälle wurden nicht als Wirksamkeitsendpunkt, sondern im Rahmen der Sicherheitsbewertung ermittelt und deskriptiv dargestellt. Insgesamt sind 4 Patientinnen in der Studie NIH 991265 / 20010769 verstorben, darunter 3 Patientinnen mit generalisierter Lipodystrophie und eine Patientin mit partieller Lipodystrophie.

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt Todesfälle in Studie NIH 991265 / 20010769 – SAS

Studie Endpunkt	GL Männer N ¹⁾ = 15	GL Frauen N ¹⁾ = 51	GL gesamt N ¹⁾ = 66	PL Frauen N ¹⁾ = 40	PL gesamt ²⁾ N ¹⁾ = 41
NIH 991265 / 20010769	Patienten mit Ereignis n (%)				
Todesfälle ³⁾	0	3 (5,9)	3 (4,5)	1 (2,5)	1 (2,4)

¹⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung.

²⁾ PL gesamt umfasst auch einen männlichen Patienten, dieser wurde nicht separat berichtet.

³⁾ Die Erhebung des Endpunktes erfolgte ab Verabreichung der ersten Dosis Metreleptin zu jeder Studienvisite, bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie

FHA101

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung ermittelt und deskriptiv dargestellt. Es sind 2 Patientinnen verstorben, eine mit GL und eine mit PL.

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt Todesfälle in Studie FHA101 – SAS

Studie Endpunkt	GL Männer N ¹⁾ = 1	GL Frauen N ¹⁾ = 8	GL gesamt N ¹⁾ = 9	PL Frauen N ¹⁾ = 31	PL gesamt ²⁾ N ¹⁾ = 32
FHA101	Patienten mit Ereignis n (%)				
Todesfälle ³⁾	0	1 (12,5)	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)

¹⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung.

²⁾ PL gesamt umfasst auch einen männlichen Patienten, dieser wurde nicht separat berichtet.

³⁾ Die Erhebung des Endpunktes erfolgte ab Verabreichung der ersten Dosis Metreleptin zu jeder Studienvisite, bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie

2.6.3 Morbidität

Tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12

NIH 991265 / 20010769

Angaben von 102/107 Patienten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Sowohl in der GL-Population gesamt als auch in der PL-Population gesamt zeigte sich eine signifikante Veränderung der HbA1c-Werte zu Monat 12 im Vergleich zu den Baseline-Werten. In der GL-Population fiel der Unterschied mit einem Mittelwert von -2,2 % (95%-KI [-2,7; -1,6]) höher aus als in der PL-Population mit einem Mittelwert von -0,6 % (95%-KI [-1,0; -0,2]). Bei Männern und Frauen der GL-

Population fiel die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Baseline ähnlich aus (Männer: MW: -1,9, 95%-KI [-3,2; -0,5], Frauen: MW: -2,2, 95%-KI [-2,9; -1,6]).

Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12 in Studie NIH 991265 / 20010769 – Full Analysis Set

Studie Endpunkt	NIH 991265 / 20010769				
	GL Männer N ²⁾ = 15	GL Frauen N ²⁾ = 47	GL gesamt N ²⁾ = 62	PL Frauen N ²⁾ = 39	PL gesamt ¹⁾ N ²⁾ = 40
Baseline, n	15	47	62	39	40
MW (SD)	8,1 (2,52)	8,7 (2,27)	8,6 (2,33)	7,9 (2,19)	7,9 (2,16)
Monat 12, n	14	45	59	36	37
MW (SD)	6,2 (1,41)	6,5 (1,76)	6,4 (1,68)	7,4 (1,84)	7,4 (1,82)
Veränderung zu Baseline, n	14	45	59	36	37
MW (SD)	-1,9 (2,34)	-2,2 (2,10)	-2,2 (2,15)	-0,6 (1,23)	-0,6 (1,21)
[95%-KI]	[-3,2; -0,5]	[-2,9; -1,6]	[-2,7; -1,6]	[-1,0; -0,2]	[-1,0; -0,2]
p-Wert ³⁾	0,011	<0,001	<0,001	0,007	0,005

¹⁾ PL gesamt umfasst auch einen männlichen Patienten, dieser wurde nicht separat berichtet.

²⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung.

³⁾ Berechnung der p-Werte mittels gepaarten t-Tests.

Hinweis: Analyse des Endpunktes für das FAS unter Verwendung von LOCF-Imputation; LOCF-Imputation berücksichtigt nur Ergebnisse, die mindestens 6 Monate (180Tage) nach Baseline liegen.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie

FHA101

In der FHA101 zeigte sich für Frauen der PL-Population eine statistisch signifikante Veränderung des HbA1c-Wertes zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline (MW: -0,5, 95%-KI [-1,1; -0,0]). In der Gesamt-PL-Population und für die GL-Patienten zeigte sich keine signifikante Veränderung im Vergleich zu Baseline.

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12 in Studie FHA101 – Full Analysis Set

Studie Endpunkt	FHA101				
	GL Männer N ²⁾ = 1	GL Frauen N ²⁾ = 8	GL gesamt N ²⁾ = 9	PL Frauen N ²⁾ = 28	PL gesamt ¹⁾ N ²⁾ = 29
Baseline, n	1	8	9	28	29
MW (SD)	5,5 (n.a.)	7,9 (1,94)	7,7 (1,99)	8,0 (1,79)	8,1 (1,77)
Monat 12, n	1	4	5	25	26
MW (SD)	4,7 (n.a.)	6,6 (2,04)	6,2 (1,96)	7,6 (1,45)	7,8 (1,76)
Veränderung zu Baseline, n	1	4	5	25	26
MW (SD)	-0,8 (n.a.)	-1,3 (2,91)	-1,2 (2,53)	-0,5 (1,23)	-0,4 (1,49)
[95%-KI]	[n.a.; n.a.]	[-5,9; 3,4]	[-4,3; 2,0]	[-1,1; -0,0]	[-1,0; 0,2]
p-Wert ³⁾	n.a.	0,450	0,360	0,036	0,210

¹⁾ PL gesamt umfasst auch einen männlichen Patienten, dieser wurde nicht separat berichtet.

²⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung.

³⁾ Berechnung der p-Werte mittels gepaarten t-Tests.

Hinweis: Analyse des Endpunktes für das FAS unter Verwendung von LOCF-Imputation; LOCF-Imputation berücksichtigt nur Ergebnisse, die mindestens 6 Monate (180Tage) nach Baseline liegen.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; n/N: Anzahl; n.a.: nicht zutreffend; PL: Partielle Lipodystrophie

Prozentuale Veränderung der Triglyceride (nüchtern) bis Monat 12

NIH 991265 / 20010769

In der GL-Population gesamt und auch für Männer und Frauen der GL-Population zeigte sich eine signifikante Veränderung der Triglyceride (nüchtern) zu Monat 12 im Vergleich zum Baseline-Wert (GL gesamt Triglyceride (nüchtern) -32,1, 95%-KI [-51,0; -13,2], siehe Tabelle 23).

Für Studienteilnehmer mit PL fiel die prozentuale Veränderung der Triglycerid-Werte (nüchtern) im Vergleich zu Baseline nicht signifikant aus.

Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt prozentuale Veränderung der Triglyceride (nüchtern) bis Monat 12 in Studie NIH 991265 / 20010769 – Full Analysis Set

Studie Endpunkt	NIH 991265 / 20010769				
	GL Männer N ²⁾ = 15	GL Frauen N ²⁾ = 47	GL gesamt N ²⁾ = 62	PL Frauen N ²⁾ = 39	PL gesamt ¹⁾ N ²⁾ = 40
Baseline, n MW (SD)	15 4,8 (6,18)	46 17,9 (28,70)	61 14,7 (25,66)	39 11,8 (23,25)	40 12,2 (23,10)
Monat 12, n MW (SD)	14 1,8 (0,95)	44 5,3 (6,78)	58 4,5 (6,10)	36 6,4 (9,10)	37 6,3 (8,99)
% Veränderung zu Baseline, n MW (SD) [95%-KI] p-Wert ³⁾	14 -29,8 (41,70) [-53,9; -5,7] 0,019	43 -32,9 (78,96) [-57,2; -8,6] 0,009	57 -32,1 (71,28) [-51,0; -13,2] 0,001	36 14,2 (203,29) [-54,6; 83,0] 0,678	37 11,3 (201,21) [-55,8; 78,4] 0,734

¹⁾ PL gesamt umfasst auch einen männlichen Patienten, dieser wurde nicht separat berichtet.

²⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung.

³⁾ Berechnung der p-Werte mittels gepaarten t-Tests.

Hinweis: Analyse des Endpunktes für das FAS unter Verwendung von LOCF-Imputation. LOCF-Imputation berücksichtigt nur Ergebnisse, die mindestens 6 Monate (180Tage) nach Baseline liegen.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie

FHA101

Sowohl für die Studienteilnehmer der GL-Population als auch der PL-Population zeigte sich keine signifikante Veränderung der Triglycerid-Werte (nüchtern) zu Monat 12 im Vergleich zu Baseline.

Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt prozentuale Veränderung der Triglyceride (nüchtern) bis Monat 12 in Studie FHA101 – Full Analysis Set

Studie Endpunkt	FHA101				
	GL Männer N ²⁾ = 1	GL Frauen N ²⁾ = 8	GL gesamt N ²⁾ = 9	PL Frauen N ²⁾ = 28	PL gesamt ¹⁾ N ²⁾ = 29
Baseline, n MW (SD)	1 4,0 (n.a.)	7 22,2 (43,63)	8 19,9 (40,90)	28 8,7 (12,52)	29 8,5 (12,37)
Monat 12, n MW (SD)	1 0,8 (n.a.)	5 9,0 (11,83)	6 7,6 (11,10)	25 6,4 (10,27)	26 6,4 (10,06)

Studie Endpunkt	FHA101				
	GL Männer N ²⁾ = 1	GL Frauen N ²⁾ = 8	GL gesamt N ²⁾ = 9	PL Frauen N ²⁾ = 28	PL gesamt ¹⁾ N ²⁾ = 29
% Veränderung zu Baseline, n	1	4	5	25	26
MW (SD)	-81,0 (n.a.)	-13,3 (83,42)	-26,9 (78,32)	-6,9 (49,81)	8,7 (93,39)
[95%-KI]	[n.a.; n.a.]	[-146,1; 119,4]	[-124,1; 70,4]	[-27,5; 13,6]	[-29,1; 46,4]
p-Wert ³⁾	n.a.	0,770	0,486	0,492	0,640

¹⁾ PL gesamt umfasst auch einen männlichen Patienten, dieser wurde nicht separat berichtet.

²⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung.

³⁾ Berechnung der p-Werte mittels gepaarten t-Tests.

Hinweis: Analyse des Endpunktes für das FAS unter Verwendung von LOCF-Imputation. LOCF-Imputation berücksichtigt nur Ergebnisse, die mindestens 6 Monate (180Tage) nach Baseline liegen.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; n/N: Anzahl; n.a.: nicht zutreffend; PL: Partielle Lipodystrophie

2.6.4 Sicherheit

NIH 991265 / 20010769

Die Auswertung der Sicherheit in der NIH 991265 / 20010769 erfolgte für die Sicherheitspopulation (SAS; Safety Analysis Set) bestehend aus 107 Patienten, darunter 66 Patienten mit GL und 41 mit PL. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung in Bezug auf die einzelnen Subtypen und der Variabilität der Stoffwechselprofile zu Studienbeginn, wurde die Dosierung der Studienmedikation entsprechend der individuellen Reaktion angepasst (z.B. Dosiserhöhung im Rahmen der Vorgaben zur Erreichung einer verbesserten Wirksamkeit oder Dosisreduktion basierend auf UEs). Bis auf einen Patienten erhielten alle (99 %) mindestens über 6 Monate oder länger Metreleptin; 93 Patienten (87 %) > 1 Jahr, 30 Patienten (28 %) wurden mehr als 6 Jahre, 13 Patienten (12 %) für 10 Jahre oder mehr mit Metreleptin behandelt. Die Behandlungsdauer in der GL-Population betrug 62,5 Monate. Die mittlere Tagesdosis lag bei 5,0 mg bzw. 0,93 mg/kg, was der Dosierungsempfehlung für Metreleptin entspricht. Die Dosierung für Frauen war mit 5,5 mg etwas höher als für Männer mit 3,3 mg. Die Behandlungsdauer in der PL-Population betrug im Mittel 48,1 Monate, bei einer mittleren Tagesdosis von 8,4 mg oder 0,123 mg/kg.

In der GL-Population erlitten insgesamt 59 Patienten (89,4 %), davon 13 Männer und 46 Frauen, mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 23 Patienten (34,8 %), darunter 19 Frauen, in der GL-Population auf, 5 GL-Patienten (7,6 %, alles Frauen) brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

In der PL-Population bekamen 35 Patienten (85,4 %), darunter 34 Frauen, mindestens ein unerwünschtes Ereignis. 10 Patienten (24,4 %) der PL-Population (alles Frauen) erlitten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und eine Patientin brach die Studienbehandlung mit Metreleptin aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Tabelle 25: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der NIH 991265 / 20010769 - SAS

Studie Endpunkt	GL Männer N ¹⁾ = 15	GL Frauen N ¹⁾ = 51	GL gesamt N ¹⁾ = 66	PL Frauen N ¹⁾ = 40	PL gesamt ²⁾ N ¹⁾ = 41
NIH 991265 / 20010769	Patienten mit Ereignis, n (%)				
UE	13 (86,7)	46 (90,2)	59 (89,4)	34 (85,0)	35 (85,4)
SUE	4 (26,7)	19 (37,3)	23 (34,8)	10 (25,0)	10 (24,4)
Therapieabbruch aufgrund von UE	0	5 (9,8)	5 (7,6)	1 (2,5)	1 (2,4)

¹⁾ Anzahl Patienten

²⁾ PL gesamt umfasst auch einen männlichen Patienten, dieser wurde nicht separat berichtet.

³⁾ UE ist definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das während oder nach der ersten Injektion von Metreleptin bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Metreleptin auftrat oder sich verschlechterte.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

FHA101

Die Sicherheitspopulation (SAS) der FHA101 umfasst 41 Patienten, darunter 9 Patienten mit GL und 32 mit PL. 35 Patienten (88 %) erhielten für 6 Monate oder länger; 28 Patienten (70 %) für > 1 Jahr Metreleptin, 18 Patienten (45 %) > 2 Jahre und 4 Patienten (10 %) mehr als 5 Jahre. Die Behandlungsdauer in der GL-Population betrug 25,9 Monate bei einer mittleren Tagesdosis von 3,1 mg oder 0,057 mg/kg. In der PL-Population wurden die Patienten 27,8 Monate mit Metreleptin behandelt. Die mittlere Tagesdosis betrug 7,6 mg oder 0,101 mg/kg.

In der GL-Population erlitten insgesamt 7 Patienten (77,8 %), davon 1 Mann und 6 Frauen, mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 6 Patienten (66,7 %), darunter 5 Frauen, in der GL-Population auf. Eine GL-Patientin brach die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

In der PL-Population bekamen 27 Patienten (84,4 %), darunter 26 Frauen, mindestens ein unerwünschtes Ereignis. 10 Patientinnen (31,1 %) der PL-Population erlitten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und 3 Patientinnen brachen die Studienbehandlung mit Metreleptin aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Tabelle 26: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der FHA101 - SAS

Studie Endpunkt	GL Männer N ¹⁾ = 1	GL Frauen N ¹⁾ = 8	GL gesamt N ¹⁾ = 9	PL Frauen N ¹⁾ = 31	PL gesamt ²⁾ N ¹⁾ = 32
FHA101	Patienten mit Ereignis, n (%)				
UE ³⁾	1 (100,0)	6 (75,0)	7 (77,8)	26 (83,9)	27 (84,4)
SUE	1 (100,0)	5 (62,5)	6 (66,7)	10 (32,3)	10 (31,3)
Therapieabbruch aufgrund von UE	0	1 (12,5)	1 (11,1)	3 (9,7)	3 (9,4)

¹⁾ Anzahl Patienten

²⁾ PL gesamt umfasst auch einen männlichen Patienten, dieser wurde nicht separat berichtet.

³⁾ UE ist definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das während oder nach der ersten Injektion von Metreleptin bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Metreleptin auftrat oder sich verschlechterte.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen (Inzidenz ≥ 10 %)

NIH 991265 / 20010769

Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) mit einer Inzidenz von ≥ 10 % traten für die in Tabelle 27 präsentierten SOC's auf. Bei 16,7 % der GL-Patienten und 14,6 % der PL-Patienten kam es zu Bauchschmerzen und bei 14,6 % der PL-Patienten zu Übelkeit. Über Kopfschmerzen klagten 12,1 % der Patienten in der GL-Population, aber keiner der PL-Patienten. Ein Viertel (25,8 %) der GL-Patienten berichteten eine Gewichtsabnahme, 12,1 % und 15,2 % eine Appetitminderung und Hypoglykämie. In der PL-Population waren dies jeweils 4,9 %, 2,4 % und 17,1 % der Patienten (Gewichtsabnahme, Appetitminderung, Hypoglykämie) (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA, Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie NIH 991265 / 20010769 - SAS

Studie Endpunkt	GL Männer N ¹⁾ = 15	GL Frauen N ¹⁾ = 51	GL gesamt N ¹⁾ = 66	PL Frauen N ¹⁾ = 40	PL gesamt ²⁾ N ¹⁾ = 41
NIH 991265 / 20010769 MedDRA ³⁾ SOC Preferred Term	Patienten mit Ereignis n (%)				
Erkrankungen d Gastro- intestinaltraktes	4 (26,7)	21 (41,2)	25 (37,9)	17 (42,5)	17 (41,5)
Bauchschmerzen	1 (6,7)	10 (19,6)	11 (16,7)	6 (15,0)	6 (14,6)
Übelkeit	0	6 (11,8)	6 (9,1)	6 (15,0)	6 (14,6)
Infektionen u. parasitäre Erkrankungen	4 (26,7)	20 (39,2)	24 (36,4)	13 (32,5)	13 (31,7)
Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen	4 (26,7)	21 (41,2)	25 (37,9)	12 (30,0)	12 (29,3)
Hypoglykämie	1 (6,7)	9 (17,6)	10 (15,2)	7 (17,5)	7 (17,1)
Verminderter Appetit	1 (6,7)	7 (13,7)	8 (12,1)	1 (2,5)	1 (2,4)
Untersuchungen	3 (20,0)	22 (43,1)	25 (37,9)	6 (15,0)	6 (14,6)
Gewichtsabnahme	3 (20,0)	14 (27,5)	17 (25,8)	2 (5,0)	2 (4,9)
Allgem. Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort	2 (13,3)	16 (31,4)	18 (27,3)	9 (22,5)	9 (22,0)
Skelettmuskulatur-, Binde-gewebs- u. Knochenerkrankungen	4 (26,7)	11 (21,6)	15 (22,7)	12 (30,0)	12 (29,3)
Erkrankungen d. Nervensystems	2 (13,3)	16 (31,4)	18 (27,3)	7 (17,5)	7 (17,1)
Kopfschmerz	2 (13,3)	6 (11,8)	8 (12,1)	0	0
Erkrankungen d. Haut u. d. Unterhautzellgewebes	3 (20,0)	13 (25,5)	16 (24,2)	7 (17,5)	7 (17,1)

Studie Endpunkt	GL Männer N ¹⁾ = 15	GL Frauen N ¹⁾ = 51	GL gesamt N ¹⁾ = 66	PL Frauen N ¹⁾ = 40	PL gesamt ²⁾ N ¹⁾ = 41
NIH 991265 / 20010769 MedDRA ³⁾ SOC Preferred Term	Patienten mit Ereignis n (%)				
Psychiatrische Erkrankungen	3 (20,0)	10 (19,6)	13 (19,7)	5 (12,5)	5 (12,2)
Erkrankungen der Nieren u. Harnwege	3 (20,0)	7 (13,7)	10 (15,2)	6 (15,0)	6 (14,6)
Gutartige, bösartige u. unspezifische Neubildungen	1 (6,7)	9 (17,6)	10 (15,2)	5 (12,5)	5 (12,2)
Erkrankungen d. Geschlechtsorgane u. d. Brustdrüse	0	11 (21,6)	11 (16,7)	4 (10,0)	4 (9,8)
Erkrankungen d. Atem- wege, d. Brustraums u. Mediasternums	4 (26,7)	7 (13,7)	11 (16,7)	2 (5,0)	2 (4,9)
Erkrankungen d. Blutes u. d. Lymphsystems	0	8 (15,7)	8 (12,1)	3 (7,5)	4 (9,8)
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (13,3)	2 (3,9)	4 (6,1)	6 (15,0)	7 (17,1)
Leber- u. Gallenerkrankungen	0	8 (15,7)	8 (12,1)	1 (2,5)	2 (4,9)
Gefäßkrankungen	1 (6,7)	8 (15,7)	9 (13,6)	1 (2,5)	1 (2,4)
Chirurgische u. medizi- nische Eingriffe	0	2 (3,9)	2 (3,0)	5 (12,5)	5 (12,2)
Augenerkrankungen	0	2 (3,9)	2 (3,0)	4 (10,0)	4 (9,8)

¹⁾ Anzahl Patienten

²⁾ PL gesamt umfasst auch einen männlichen Patienten, dieser wurde nicht separat berichtet.

³⁾ Verwendung von MedDRA Version 19.0.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SOC: Systemorganklassen; SUE: Schwerwiegende

FHA101

Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA Systemorganklassen und Preferred Terms mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ traten für die in Tabelle 28 präsentierten SOC's und PT's auf.

Tabelle 28: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA, Systemorganklassen und Preferred Terms in Studie FHA101 - SAS

Studie Endpunkt	GL Männer N ¹ = 1	GL Frauen N ¹ = 8	GL gesamt N ¹ = 9	PL Frauen N ¹ = 31	PL gesamt ²⁾ N ¹ = 32
FHA101 MedDRA ³⁾ SOC Preferred Term	Patienten mit Ereignis n (%)				
Erkrankungen d Gastro- intestinaltraktes	1 (100,0)	3 (37,5)	4 (44,4)	16 (51,6)	17 (53,1)
Übelkeit	0	1 (12,5)	1 (11,1)	11 (35,5)	12 (37,5)
Bauchschmerzen	1 (100,0)	1 (12,5)	2 (22,2)	4 (12,9)	5 (15,6)
Erbrechen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	4 (12,9)	4 (12,5)
Schmerzen Oberbauch	1 (100,0)	0	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)
Anale Inkontinenz	1 (100,0)	0	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)
Verstopfung	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Diabet. Gastroparese	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Dysphagie	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Erosive Ösophagitis	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Paralytischer Darmverschluss	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Pankreatitis	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Akute Pankreatitis	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Allgemeine Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort	1 (100,0)	4 (50,0)	5 (55,6)	13 (41,9)	13 (40,6)
Hämatom d. Injektion	0	1 (12,5)	1 (11,1)	4 (12,9)	4 (12,5)
Verhärtung d. Injektion	0	1 (12,5)	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)
Entzündung d. Injektion	0	1 (12,5)	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)
Zyste	1 (100,0)	0	1 (11,1)	0	0
Rötung d. Injektion	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Infektionen u. parasitäre Erkrankungen	1 (100,0)	3 (37,5)	4 (44,4)	13 (41,9)	14 (43,8)
Infekt. obere Atemwege	1 (100,0)	1 (12,5)	2 (22,2)	5 (16,1)	6 (18,8)
Infektion d. Harnwege	0	1 (12,5)	1 (11,1)	6 (19,4)	6 (18,8)
Sinusitis	0	0	0	5 (16,1)	5 (15,6)
Ohreninfektion	0	2 (25,0)	2 (22,2)	1 (3,2)	1 (3,1)
Zahninfektion	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0

Studie Endpunkt	GL Männer N ¹ = 1	GL Frauen N ¹ = 8	GL gesamt N ¹ = 9	PL Frauen N ¹ = 31	PL gesamt ²⁾ N ¹ = 32
FHA101 MedDRA ³⁾ SOC Preferred Term	Patienten mit Ereignis n (%)				
Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen	0	2 (25,0)	2 (22,2)	12 (38,7)	12 (37,5)
Hypoglykämie	0	2 (25,0)	2 (22,2)	11 (35,5)	11 (34,4)
Diabet. 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
Untersuchungen	1 (100,0)	2 (25,0)	3 (33,3)	7 (22,6)	7 (21,9)
Leberfunktionstest erhöht	1 (100,0)	1 (12,5)	2 (22,2)	1 (3,2)	1 (3,1)
Gewichtsabnahme	1 (100,0)	0	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)
Creatinphosphokinase erhöht	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Abnahme Neutrophil.zählung	1 (100,0)	0	1 (11,1)	0	0
Tuberkulintest positiv	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Skelettmuskulatur-, Binde-gewebs- u. Knochenerkrankungen	1 (100,0)	2 (25,0)	3 (33,3)	12 (38,7)	12 (37,5)
Muskelspasmen	0	0	0	6 (19,4)	6 (18,8)
Arthralgie	0	1 (12,5)	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)
Schmerzen in den Ex- tremitäten	1 (100,0)	0	1 (11,1)	0	0
Tenosynovitis	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Erkrankungen d. Nervensystems	0	2 (25,0)	2 (22,2)	12 (38,7)	12 (37,5)
Kopfschmerz	0	1 (12,5)	1 (11,1)	4 (12,9)	4 (12,5)
Psychische Beeinträch- tigung	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Erkrankungen d. Haut u. d. Unterhautzellgewebes	1 (100,0)	1 (12,5)	2 (22,2)	4 (12,9)	4 (12,5)
Hautausschlag	1 (100,0)	0	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)
Angioödem	1 (100,0)	0	1 (11,1)	0	0
Hautrötung	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Schwellung Gesicht	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Nesselsucht	1 (100,0)	0	1 (11,1)	0	0
Xanthom	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0

Studie Endpunkt	GL Männer N ¹⁾ = 1	GL Frauen N ¹⁾ = 8	GL gesamt N ¹⁾ = 9	PL Frauen N ¹⁾ = 31	PL gesamt ²⁾ N ¹⁾ = 32
FHA101 MedDRA ³⁾ SOC Preferred Term	Patienten mit Ereignis n (%)				
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	2 (6,5)	2 (6,3)
Angst	0	1 (12,5)	1 (11,1)	2 (6,5)	2 (6,3)
Suizidgedanken	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Erkrankungen der Nieren u. Harnwege	1 (100,0)	0	1 (11,1)	2 (6,5)	2 (6,3)
Harninkontinenz	1 (100,0)	0	1 (11,1)	0	0
Gutartige, bösartige u. unspezifische Neubildungen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)
Adenokarzinom	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Erkrankungen d. Geschlechtsorgane u. d. Brustdrüse	0	1 (12,5)	1 (11,1)	3 (9,7)	3 (9,4)
Blutung vaginal	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Erkrankungen d. Atem- wege, d. Brustraums u. Mediasternums	0	1 (12,5)	1 (11,1)	5 (16,1)	5 (15,6)
Dyspnoe	0	1 (12,5)	1 (11,1)	2 (6,5)	2 (6,3)
Oropharyngeale Schmerzen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (3,1)
Erkrankungen d. Blutes u. d. Lymphsystems	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)
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	0	5 (16,1)	5 (15,6)
Gefäßerkrankungen	0	0	0	4 (12,9)	4 (12,5)
Augenerkrankungen	0	1 (12,5)	1 (11,1)	4 (12,9)	4 (12,5)
Augenirritation	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Erkrankungen d. Ohres und Gehörganges	0	1 (12,5)	1 (11,1)	4 (12,9)	5 (15,6)
Schwindel	0	0	0	3 (9,7)	4 (12,5)
Schwerhörigkeit	0	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0

¹⁾ Anzahl Patienten

²⁾ PL gesamt umfasst auch einen männlichen Patienten, dieser wurde nicht separat berichtet.

³⁾ Verwendung von MedDRA Version 19.0.

Abkürzungen: d.: durch; GL: Generalisierte Lipodystrophie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SOC: Systemorganklassen; SUE: Schwerwiegende

2.6.5 Subgruppenauswertung

Subgruppenanalysen waren in den Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101 für die primären und wichtigen sekundären Endpunkte sowie für ausgewählte Sicherheitsparameter geplant (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).

Die primären Endpunkte der Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft. Entsprechend werden Subgruppenanalysen zu diesen Endpunkten nicht berücksichtigt.

Wie in den Abschnitten 2.4 und 2.5.4 beschrieben war sowohl in der NIH 991265 / 20010769 als auch in der FHA101 eine PL-Subgruppe definiert, die signifikante Stoffwechselanomalien im Zusammenhang mit ihrer Krankheit aufwies: Baseline-HbA1c $\geq 6,5\%$ und Baseline-Triglyceridlevel $\geq 5,65$ mmol/l.

Subgruppe Schweregrad der Erkrankung (PL-Subgruppe)

In beiden Studien war jeweils nur ein Patient der PL-Population männlich. Die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 29 dargestellt. Ein Patient ist in der NIH 991265 / 20010769 verstorben. Unerwünschte Ereignisse traten bei 87,1 % (NIH 991265 / 20010769) bzw. allen Patienten (FHA101) der PL-Subgruppe auf. Schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wurden lediglich für die PL-Subgruppe in der NIH 991265 / 20010769 identifiziert (22,6 % und 3,2 %).

Tabelle 29: Ergebnisse zur Subgruppe PL in den Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101 – Sicherheitspopulation

Studie Endpunkt	NIH 991265 / 2001076 PL-Subgruppe N ¹⁾ = 31	FHA101 PL-Subgruppe N ¹⁾ = 7
NIH 991265 / 20010769	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität		
Todesfälle	1 (3,2)	0
Sicherheit		
UE ²⁾	27 (87,1)	7 (100,0)
SUE	7 (22,6)	0
Therapieabbruch aufgrund von UE	1 (3,2)	0

¹⁾ Anzahl Patienten

²⁾ UE ist definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das während oder nach der ersten Injektion von Metreleptin bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Metreleptin auftrat oder sich verschlechterte.

Abkürzungen: n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Subgruppe nach LD-Typen – AGL, CGL, FPLD, APL

In Tabelle 30 und Tabelle 31 sind die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte nach LD-Typ für die Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101 dargestellt.

Tabelle 30: Ergebnisse zur Subgruppe LD-Typ in der NIH 991265 / 20010769 - SAS

Studie Endpunkt	CGL N ¹⁾ = 45	AGL N ¹⁾ = 21	FPLD N ¹⁾ = 35	APL N ¹⁾ = 6
NIH 991265 / 20010769	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität				
Todesfälle	2 (4,4)	1 (4,8)	1 (2,9)	0
Sicherheit				
UE ²⁾	38 (84,4)	21 (100,0)	29 (82,9)	6 (100,0)
SUE	12 (26,7)	11 (52,4)	10 (28,6)	0
Therapieabbruch aufgrund von UE	3 (6,7)	2 (9,5)	1 (2,9)	0

¹⁾ Anzahl Patienten

²⁾ UE ist definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das während oder nach der ersten Injektion von Metreleptin bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Metreleptin auftrat oder sich verschlechterte.

Abkürzungen: AGL: erworbene GL; APL: erworbene PL; CGL: Kongenitale GL; FPLD: Familiäre PL; GL: Generalisierte Lipodystrophie; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 31: Ergebnisse zur Subgruppe LD-Typ in der FHA101 - SAS

Studie Endpunkt	CGL N ¹⁾ = 2	AGL N ¹⁾ = 6	FPLD N ¹⁾ = 29	APL N ¹⁾ = 3
FHA101	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität				
Todesfälle	0	1 (16,7)	0	1 (33,3)
Sicherheit				
UE ²⁾	1 (50,0)	5 (83,3)	25 (86,2)	2 (66,7)
SUE	1 (50,0)	5 (83,3)	9 (31,0)	1 (33,3)
Therapieabbruch aufgrund von UE	0	1 (16,7)	2 (6,9)	1 (33,3)

¹⁾ Anzahl Patienten

²⁾ UE ist definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das während oder nach der ersten Injektion von Metreleptin bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Metreleptin auftrat oder sich verschlechterte.

Abkürzungen: AGL: erworbene GL; APL: erworbene PL; CGL: Kongenitale GL; FPLD: Familiäre PL; GL: Generalisierte Lipodystrophie; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Subgruppe nach Alter

Für die Sicherheitspopulation in Studie NIH 991265 / 20010769 wurden Auswertungen für folgende Altersgruppen vorgenommen: < 6 Jahre, ≥ 6 bis < 18 Jahre und ≥ 18 Jahre (siehe Tabelle 32).

In der FHA101 erfolgten Auswertungen für die Altersgruppen: < 6 - < 12 Jahre, ≥ 12 bis < 18 Jahre, < 18 Jahre und ≥ 18 Jahre. In der PL-Population waren alle Patienten älter als 18 Jahre, daher wird nur diese Subgruppe dargestellt (siehe Tabelle 33).

Tabelle 32: Ergebnisse zur Subgruppe nach Alter in Studie NIH 991265 / 20010769 – SAS

Studie Endpunkt	GL gesamt			PL gesamt		
	< 6 J. N=5	≥ 6 - < 18 J. N=40	≥ 18 J. N=21	< 6 J. N=0	≥ 6-< 18 J. N=8	≥ 18 J. N=33
Mortalität						
Todesfälle, n (%)	0	1 (2,5)	2 (9,5)	-	0	1 (3,0)
Sicherheit						
UE, n (%)	4 (80,0)	35 (87,5)	20 (95,2)	-	7 (87,5)	28 (84,8)
SUE, n (%)	1 (20,0)	14 (35,0)	8 (38,1)	-	1 (12,5)	9 (27,3)
Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)	0	2 (5,0)	3 (14,3)	-	0	1 (3,0)

¹⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung.

²⁾ UE ist definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das während oder nach der ersten Injektion von Metreleptin bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Metreleptin auftrat oder sich verschlechterte.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; J.: Jahre; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 33: Ergebnisse zur Subgruppe nach Alter in Studie FHA101 – SAS

Studie Endpunkt	GL gesamt				PL gesamt
	≥ 6 - < 12 J. N=2	≥ 12-< 18 J. N=1	< 18 J. N=3	≥ 18 J. N=6	≥ 18 J. N=32
Mortalität					
Todesfälle, n (%)	0	0	0	1 (16,7)	1 (3,1)
Sicherheit					
UE, n (%)	2 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	4 (66,7)	27 (84,4)
SUE, n (%)	2 (100,0)	1 (100,0)	3 (100,0)	3 (50,0)	9 (27,3)
Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)	0	0	0	1 (16,7)	1 (3,0)

¹⁾ Anzahl Patienten in der Auswertung.

²⁾ UE ist definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das während oder nach der ersten Injektion von Metreleptin bis 30 Tage nach der letzten verabreichten Metreleptin auftrat oder sich verschlechterte.

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; J.: Jahre; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Metreleptin

Gemäß Zulassung wird Metreleptin (Myalepta®) angewendet zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie (LD) [7]. Metreleptin unterhält eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Die Zulassung durch die EMA besteht seit dem 30. Juli 2018.

Das Krankheitsbild Lipodystrophie ist durch subkutanen Fettverlust und einen Leptinmangel charakterisiert, welcher teils schwere Stoffwechselstörungen hervorruft und zu gravierenden Folgekomplikationen führen kann. Die Lipodystrophie ist je nach Ausprägung des subkutanen Fettverlustes und Herkunft in vier verschiedene Typen unterteilt: die kongenitale generalisierte Lipodystrophie, die familiäre partielle Lipodystrophie, die erworbene generalisierte Lipodystrophie und die erworbene partielle Lipodystrophie. Bei den generalisierten Formen ist der gesamte Körper vom Verlust des subkutanen Fettgewebes betroffen, während sich die partiellen Formen der Erkrankung nur an Teilen des Körpers manifestieren. Geprägt durch den Typus der Erkrankung sowie das individuelle Stoffwechselprofil und die Begleiterkrankungen ergibt sich für das Krankheitsbild Lipodystrophie eine sehr heterogene Patientenpopulation. Eine medikamentöse Therapie war bisher nicht möglich. Die Behandlung der metabolischen Folgen der Erkrankung erfolgt mittels Ernährungstherapie in Ergänzung einer gezielten Bewegungstherapie [11,21,22,24].

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Metreleptin basiert auf der Zulassungsstudie NIH 991265 / 20010769 und der supportiven Studie FHA101. In beide Studien waren Patienten mit partieller und generalisierter Lipodystrophie, sowohl kongenitaler als auch erworbener Herkunft, eingeschlossen. Patienten mit bekannten Grunderkrankungen wie u.a. infektiöse Lebererkrankung oder HIV-Infektionen, die insbesondere mit einer erworbenen Lipodystrophie in Verbindung stehen können, waren von der Studienpopulation ausgeschlossen. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Leptinsubstitution mit Metreleptin zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie. Die Durchführung der Studien erfolgt ausschließlich in den Vereinigten Staaten von Amerika, wobei jeweils unterschiedliche Nationalitäten und Ethnien in die Studien eingeschlossen waren. Die NIH 991265 / 20010769 war zudem monozentrisch angelegt.

Für voraussichtlich 2029 werden Langzeitdaten der Post-Autorisierung-Sicherheitsstudie (PASS-Studie) Measure des pharmazeutischen Unternehmers im Anwendungsgebiet erwartet.

3.2 Design und Methodik der Studien

Bei der Zulassungsstudie NIH 991265 / 20010769 (N = 107 Patienten) und der supportiven Studie FHA101 (N = 41) handelt es sich um offene, einarmige Studien mit deskriptiven Vorher-Nachher-Vergleichen, zur Untersuchung der Leptinersatztherapie bei Patienten mit Lipodystrophie. Die Studie NIH 991265, eine monozentrische Dosis-Eskalationsstudie zur kurzzeitigen (bis zu acht Monaten) Leptinsubstitution, ging fließend in die Studie NIH 20010769, eine offene monozentrische Studie zur Langzeitbeobachtung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Leptinsubstitution, über. Die beiden Studien wurden daher als eine Studie betrachtet und dargestellt. Die Dauer der Studie NIH 991265 / 2001076 betrug insgesamt 14 Jahre, die Studiendauer der FHA101 betrug > 5 Jahre. Sowohl die NIH 991265 / 20010769 als auch die FHA101 wurden sehr vielen Protokolländerungen

unterzogen, die im Falle der NIH 991265 / 20010769 jedoch auf jährlichen Überprüfungen und nicht zwingend auf relevanten Protokolländerungen beruhten. Aufgrund des Studiendesigns beider Studien wird auf Studien- und Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Durch den Geschlechtsdimorphismus in Bezug auf den Leptinspiegel bei Gesunden, war die den weiblichen Probanden verabreichte Dosis 1,5- bis 2-mal so hoch, wie die der männlichen Probanden. Bei anfänglichen Unsicherheiten über die Wirksamkeit und mögliche Sicherheits- und Verträglichkeitsproblemen von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie wurde für die Studie NIH 991265 ein konservatives Titrationsschema verwendet. Die Metreleptin-Dosis wurde bei 50 % der geplanten Tagesdosis, zweimal täglich eingeleitet: Die tägliche Gesamtdosis für Frauen ≥ 18 Jahre betrug 0,02 mg/kg, < 18 Jahre 0,015 mg/kg und bei Männern 0,01 mg/kg. Nach einem Monat wurde die Dosis auf 100 %, nach einem weiteren Monat auf 200 % verdoppelt. In der NIH 2001076 erhielten die Probanden dieselbe Dosierung wie in der NIH 991265. Die erhebliche Variabilität der individuellen Stoffwechselprofile der Probanden zu Beginn der Studie sowie die unterschiedlichen Reaktionen auf Metreleptin, z.B. aufgrund des Lipodystrophie-Typen oder des Geschlechtes, führte dazu, dass die Dosierungen individuell und in Bezug auf die entsprechende Reaktion (z.B. UE, Gewichtsabnahme) in Schritten von 0,02 mg/kg für weibliche Probanden ≥ 10 Jahre und 0,01 mg/kg für alle anderen adaptiert wurden. Die Dosierung in der Studie FHA101 entsprach der finalen Dosis in der NIH 991265 / 20010769.

Die Studienpopulation in beiden Studien unterteilte sich jeweils in Patienten mit generalisierter Lipodystrophie (GL) und Patienten mit partieller Lipodystrophie (PL). Insgesamt lagen Daten für 75 GL-Patienten (N = 66 NIH 991265 / 20010769 und N = 9 FHA101) und 73 PL-Patienten (N = 41 NIH 991265 / 20010769 und N = 32 FHA101) vor. Da Frauen häufiger von der Erkrankung betroffen sind als Männer wurden die Ergebnisse zusätzlich getrennt nach Geschlecht und Lipodystrophie-Typ dargestellt. In der PL-Population befand sich jeweils nur ein männlicher Studienteilnehmer, weshalb die Darstellung der Ergebnisse für Männer der PL-Population entfällt. Diese Daten sind über die Darstellung der entsprechenden Gesamtpopulation abgedeckt. Das Durchschnittsalter in der GL-Population lag bei 15 Jahren in der NIH 991265 / 20010769 und 25 Jahren in der FHA101. Patienten mit einer partiellen Lipodystrophie waren im Durchschnitt älter als Patienten mit der generalisierten Form der Lipodystrophie (34 Jahre NIH 991265 / 20010769 bzw. 44,5 Jahre FHA101). In der NIH 991265 / 20010769 waren 53 Studienteilnehmer, in der FHA101 drei Studienteilnehmer < 18 Jahre alt. Die meisten Patienten wiesen eine kongenitale bzw. familiäre Form der generalisierten oder partiellen Lipodystrophie auf. Sowohl in der NIH 991265 / 20010769 (N = 31) als auch in der FHA101 (N = 7) war zusätzlich eine PL-Subgruppe definiert, die signifikante Stoffwechselanomalien im Zusammenhang mit ihrer Krankheit aufwiesen (Baseline HbA1c $\geq 6,5$ % und Triglyceridlevel $\geq 5,65$ mmol/l). Der HbA1c lag zu Studienbeginn bei den meisten Patienten mit GL und PL bei $\geq 6,5$ %, bei mehr als der Hälfte der Patienten mit GL bei $\geq 8,0$ %. Die Triglycerid-Werte (nüchtern) waren zu Studienbeginn zwischen den Geschlechtern und den LD-Typen sehr ungleich verteilt, was auf die unterschiedlichen Stoffwechselprofile der Studienteilnehmer hinweist. Für die meisten Patienten lag der Wert bei $\geq 2,26$ mmol/l, mehr als ein Drittel der GL-Patienten und fast die Hälfte der GL-Frauen in der NIH 991265 / 20010769 wiesen Werte von $\geq 5,65$ mmol/l auf. Bezogen auf den Nüchternblutglukosespiegel zeigte die Mehrheit der Patienten zu Studienbeginn Werte von $\geq 6,99$ mmol/l. Fast alle Patienten erhielten begleitende Medikation, bestehend aus Antidiabetika und Lipidsenkern (siehe Tabelle 18).

3.3 Wirksamkeit

Für den Nachweis der Wirksamkeit von Metreleptin als Leptinersatztherapie bei Patienten mit Lipodystrophie reicht der pU Daten zur Mortalität ein. Alle vom pU berichteten Morbiditätsendpunkte (Tatsächliche Veränderung des HbA1c bis Monat 12, Prozentuale Veränderung der Triglyceride bis Monat 12 und Veränderung des Blutzuckerspiegels bis Monat 12) wurden als nicht patientenrelevant eingestuft und werden aufgrund dessen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Unklar bleibt auch, warum Ergebnisse nur für den Behandlungszeitraum 12 Monate dargestellt wurden, da beide Studien über mehrere Jahre liefen. Darüber hinaus wird die Verwendung eines gepaarten t-Tests bei ungleich verteilten Daten zur Berechnung der p-Werte der primären Analysen als nicht adäquat betrachtet, sondern ein nicht parametrischer Test bevorzugt.

Mortalität

Mortalität war im Rahmen der Studien NIH 991265 / 20010769 und der FHA101 kein Wirksamkeitsparameter, sondern wurde als Sicherheitsendpunkt erfasst. Dieses Vorgehen begründet sich darin, dass der Verlauf der Erkrankung nicht primär tödlich verläuft, sondern durch die begleitenden, teils schweren, stoffwechselbedingten Folgekomplikationen bestimmt wird. Die Auswertung der Daten erfolgte rein deskriptiv.

In der Zulassungsstudie NIH 991265 / 20010769 sind drei Patientinnen (4,5 %) in der GL-Population und eine Patientin (2,4 %) in der PL-Population verstorben. In der FHA101 ereignete sich sowohl in der GL- als auch in der PL-Population jeweils ein Todesfall (GL gesamt 11,1 %, PL gesamt 3,1 %). Die Subgruppenanalysen liefern keinerlei weiterführende Informationen.

Die Ergebnisse werden aufgrund des Studiendesigns als hoch verzerrt angesehen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Zur Einschätzung der Wirksamkeit von Metreleptin wurden Daten zur Mortalität aus zwei offenen, einarmigen Studien herangezogen. Da die Erkrankung vorwiegend Beeinträchtigungen der Morbidität und Lebensqualität bei den Betroffenen hervorruft, sind Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst worden. In der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse zeigten sich für die kleinen Patientenpopulationen der relevanten Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101 wenig Todesfälle. Unterstützend reichte der pU Daten zur Mortalität aus einer Follow-up-Studie sowie eines Vergleichs dieser Untersuchung mit einer natürlichen Verlaufsstudie ein. Dabei handelt es sich um eine retrospektive, deskriptive Datenauswertung von mit Metreleptin behandelten Lipodystrophie-Patienten. Aufgrund der Limitationen dieser Datenauswertung und der damit einhergehenden relevanten Verzerrung der Ergebnisse, wurden diese für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Neben Todesfällen wurden keine weiteren patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte erhoben oder dargestellt, die ein Krankheitsprogress oder eine Linderung der Erkrankung abbilden.

Insgesamt sind die verfügbaren Daten nicht ausreichend, um die Wirksamkeit der Therapie abschätzen und charakterisieren zu können. Einschränkungen ergeben sich zum einen aus der geringen Patientenzahl, die in der Seltenheit der Erkrankung begründet liegt. Des Weiteren beeinflussen eine fehlende Kontrollgruppe, heterogene Patientenpopulation, Lipodystrophie-Typ,

Stoffwechselprofil und Begleiterkrankungen betreffend, sowie begleitende Therapien, die fast alle Patienten erhalten, die Bewertung von Metreleptin.

3.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde nicht erhoben.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Obwohl bei Lipodystrophie-Patienten durch Folgekomplikationen (z.B. kann die Sättigungsregulation gestört sein; überschüssiges Fettgewebe wird in anderen Organen abgelagert) insbesondere die Lebensqualität beeinträchtigt ist, wurde diese im Rahmen der eingereichten Studien nicht erhoben. Es ist nicht nachvollziehbar, warum dieser Parameter im Rahmen der klinischen Untersuchung nicht untersucht wurde.

3.5 Sicherheit

Die Beurteilung der sicherheitsrelevanten Endpunkte erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, d. h. der Patienten die mindestens eine Dosis Metreleptin erhalten haben (NIH 991265 / 20010769 N = 107, FHA101 N=41). Patienten mit generalisierter Lipodystrophie wurden im Mittel 62,5 Monate (NIH 991265 / 20010769) und 25,9 Monate (FHA101) behandelt. Für Patienten mit partieller Lipodystrophie betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 48,1 Monate (NIH 991265 / 20010769) und 27,8 Monate (FHA101). Die durchschnittliche Tagesdosis fiel für Patienten der PL-Population beider Studien höher aus, als für Patienten mit GL. Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns wird für alle Sicherheitsparameter ein hohes Verzerrungspotential angenommen (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17).

Es erlitten 89,4 % Patienten der GL-Population in der NIH 991265 / 20010769 mindestens ein unerwünschtes Ereignis, 34,8 % schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 7,6 % brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. In der Studie FHA101 brach lediglich ein Patient der GL-Population aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studienbehandlung ab. 66,7 % der Patienten erlitten ein schwerwiegendes UE und 77,8 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

In der PL-Population bekamen 85,4 % (NIH 991265 / 20010769) bzw. 84,4 % (FHA101) mindestens ein unerwünschtes Ereignis. 24,4 % und 3,1 % der PL-Patienten erlitten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und ein bis drei Studienteilnehmer brachen die Therapie mit Metreleptin aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (NIH 991265 / 20010769 und FHA101).

Aus den Subgruppenanalysen ergeben sich keinerlei weiterführende Informationen für die Sicherheitsbewertung von Metreleptin.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Zur Bewertung der Sicherheit wurden die Daten der einarmigen, offenen Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101 herangezogen. Insgesamt wurden 148 Patienten mit Metreleptin behandelt, darunter 73 PL-Patienten und 75 GL-Patienten. Die meisten Patienten erhielten die Therapie länger als ein Jahr. Fast alle Studienteilnehmer erlitten ein unerwünschtes Ereignis, wobei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei ein bis zwei Drittel der GL-Patienten

auftraten, während diese bei PL-Patienten seltener in Erscheinung traten. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war insgesamt sehr gering und fiel in der GL-Population der NIH 991265 / 20010769-Studie mit 7,6 % am höchsten aus. Gravierende unerwünschte Ereignisse sind sehr selten und höchstens vereinzelt aufgetreten.

Insgesamt können die verfügbaren Daten zur Sicherheit von Metreleptin bei Patienten mit Lipodystrophie zur Bewertung derzeit nur als unzureichend betrachtet werden. Das ist zum einen in der Größe der klinischen Studien und der fehlenden Kontrollgruppe begründet. Insbesondere wegen der Heterogenität der Erkrankung mit diversen Begleiterkrankungen und individueller Komedikation wäre ein Vergleichsarm von besonderer Bedeutung gewesen. Die Ergebnisse zur Sicherheit sind aufgrund des Studiendesigns hoch verzerrt und unter Berücksichtigung der verabreichten Begleitmedikation zu betrachten. Eine abschließende Bewertung der Sicherheit von Metreleptin, die einen Zusammenhang der Studienmedikation mit den eingetretenen Ereignissen zulässt, ist nur schwer möglich. Andererseits sind gravierende unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Studie nur vereinzelt aufgetreten. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) unterstützt diese Argumentation und verpflichtete den pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Zulassung zur Implementierung eines Registers zur Bewertung des langfristigen Sicherheitsprofils von Metreleptin. Entsprechende Daten aus der MEASURE-Studie werden voraussichtlich für 2029 erwartet. Die wichtigsten Sicherheitsbedenken im Rahmen der Behandlung mit Metreleptin sieht die EMA für eine akute Pankreatitis und Hypoglykämie bei gleichzeitiger antidiabetischer Behandlung.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Myalepta® (Metreleptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Oktober 2018):

- https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/myalepta-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Metreleptin soll nur durch in der Diagnose und Behandlung von Stoffwechselstörungen erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Der pharmazeutische Unternehmer muss Schulungsmaterialien für die Angehörigen der Gesundheitsberufe sowie für die Patienten und Pflegepersonen zur Verfügung stellen.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Metreleptin (Myalepta®) ist zugelassen als Leptinersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie. Die Nutzenbewertung von Metreleptin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie NIH 991265 / 20010769 (Studiendauer 14 Jahre) und der supportiven Studie FHA101 (Studiendauer > 5 Jahre). Beide Studien waren einarmig und sind im offenen Studiendesign durchgeführt. Das Verzerrungspotential beider Studien wird auf Basis des Studiendesigns mit hoch bewertet. Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien NIH 991265 / 20010769 und FHA101

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Mortalität	
<u>NIH 991265 / 20010769</u> Todesfälle	GL gesamt: 3/66 (4,5) PL gesamt: 1/41 (2,4)
<u>FHA101</u> Todesfälle	GL gesamt: 1/9 (11,1) PL gesamt: 1/32 (3,1)
Sicherheit	
<u>NIH 991265 / 20010769</u> Unerwünschte Ereignisse	GL gesamt: 59/66 (89,4) PL gesamt: 35/41 (85,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	GL gesamt: 23/66 (34,8) PL gesamt: 10/41 (24,4)
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	GL gesamt: 5/66 (7,6) PL gesamt: 1/41 (2,4)
<u>FHA101</u> Unerwünschte Ereignisse	GL gesamt: 7/9 (77,8) PL gesamt: 27/32 (84,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	GL gesamt: 6/9 (66,7) PL gesamt: 10/32 (31,3)
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	GL gesamt: 1/9 (11,1) PL gesamt: 3/32 (9,4)

Abkürzungen: GL: Generalisierte Lipodystrophie; n/N: Anzahl; PL: Partielle Lipodystrophie

Referenzen

1. **Aegerion Pharmaceuticals.** Burden of Illness Associated with Lipodystrophy in Leptin Replacement Therapy-Naïve Patients: A Longitudinal Medical Chart Review Study; technical report [unveröffentlicht]. 2018.
2. **Aegerion Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Metreleptin (Myalepta); Modul 4 A; Leptin-Ersatztherapie zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie [unveröffentlicht]. 27.09.2018.
3. **Aegerion Pharmaceuticals.** Effect of leptin replacement therapy on survival and disease progression in generalized and partial lipodystrophy; technical report [unveröffentlicht]. 2018.
4. **Aegerion Pharmaceuticals.** Long term efficacy and safety of leptin replacement in the treatment of patients with lipodystrophy; metreleptin 991265 and 20010769; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
5. **Aegerion Pharmaceuticals.** MEASuRE: metreleptin effectiveness and safety registry; protocol number AEGR-734-400; version 3 [unveröffentlicht]. 04.05.2015.
6. **Aegerion Pharmaceuticals.** Morbidity and mortality outcomes in patients with lipodystrophy receiving leptin replacement therapy: a longitudinal medical chart review study; technical report [unveröffentlicht]. 2018.
7. **Aegerion Pharmaceuticals.** Myalepta 11,3 mg [online]. 07.2018. [Zugriff: 04.12.2018]. URL: <http://fachinfo.de>.
8. **Aegerion Pharmaceuticals.** An open-label treatment protocol to provide metreleptin for the treatment of diabetes mellitus and/or hypertriglyceridaemia associated with lipodystrophy; metreleptin (FHA101/MB002-002); clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
9. **Aegerion Pharmaceuticals.** Post authorisation safety registry for US patients with generalised lipodystrophy treated with metreleptin [online]. NCT02325674. In: ClinicalTrials.gov. 18.06.2015. [Zugriff: 04.12.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325674>.
10. **Ajluni N, Dar M, Xu J, Neidert AH, Oral EA.** Efficacy and safety of metreleptin in patients with partial lipodystrophy: lessons from an expanded access program. J Diabetes Metab 2016;7(3).
11. **Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al.** The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(12):4500-4511.
12. **Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, Rother KI, Kleiner DE, Walter M, et al.** Effects of metreleptin in pediatric patients with lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2017;102(5):1511-1519.
13. **Brown RJ, Oral EA, Cochran E, Araujo-Vilar D, Savage DB, Long A, et al.** Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. Endocrine 2018;60(3):479-489.

14. **Chan JL, Koda J, Heilig JS, Cochran EK, Gorden P, Oral EA, et al.** Immunogenicity associated with metreleptin treatment in patients with obesity or lipodystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(1):137-149.
15. **Chan JL, Lutz K, Cochran E, Huang W, Peters Y, Weyer C, et al.** Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocr Pract* 2011;17(6):922-932.
16. **Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araujo-Vilar D, Dhankhar P.** Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:375-383.
17. **Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P.** Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia* 2010;53(1):27-35.
18. **Christensen JD, Lungu AO, Cochran E, Collins MT, Gafni RI, Reynolds JC, et al.** Bone mineral content in patients with congenital generalized lipodystrophy is unaffected by metreleptin replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(8):E1493-1500.
19. **Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ.** Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(5):1802-1810.
20. **European Medicines Agency (EMA).** Myalepta: European public assessment report EMEA/H/C/004218/0000 [online]. 08.06.2018. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 04.12.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/myalepta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
21. **Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS.** Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(3):137-150.
22. **Garg A.** Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004;350(12):1220-1234.
23. **Garg A.** Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):3313-3325.
24. **Miehle K, von Schnurbein J, Fasshauer M, Stumvoll M, Borck G, Wabitsch M.** Lipodystrophie-Erkrankungen. *medizinische genetik* 2017;29(4):374-388.
25. **Safar Zadeh E, Lungu AO, Cochran EK, Brown RJ, Ghany MG, Heller T, et al.** The liver diseases of lipodystrophy: the long-term effect of leptin treatment. *J Hepatol* 2013;59(1):131-137.
26. **University of Texas Southwestern Medical Center.** Trial of leptin replacement therapy in patients with lipodystrophy [online]. NCT00896298. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.10.2018. [Zugriff: 04.12.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00896298>.