

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Metreleptin

Vom 22. März 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	4
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Metreleptin (Myalepta®) gemäß Fachinformation	4
	2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
	2.1.3 Kurzfassung der Bewertung	9
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
	2.4 Therapiekosten.....	11
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs

Metreleptin ist der 1. Oktober 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Metreleptin ist eine Leptin-Ersatztherapie, die in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie (LD) eingesetzt wird:

- mit bestätigter angeborener generalisierter LD (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter LD (Lawrence-Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren
- mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller LD (Barraquer-Simons-Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte.

Metreleptin (Myalepta®) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-15) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Metreleptin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Metreleptin (Myalepta®) gemäß Fachinformation

Myalepta ist eine Leptin-Ersatztherapie, die in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie (LD) eingesetzt wird:

- mit bestätigter angeborener generalisierter LD (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter LD (Lawrence-Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren
- mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller LD (Barraquer-Simons-Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Metreleptin wie folgt bewertet:

- a) Für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit bestätigter angeborener generalisierter Lipodystrophie (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter Lipodystrophie (Lawrence-Syndrom) liegt für Metreleptin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.
- b) Für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller Lipodystrophie (Barraquer-Simons-Syndrom), bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte, liegt für Metreleptin ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der nicht-kontrollierten, offenen Zulassungsstudie *NIH 991265/20010769* sowie der nicht-kontrollierten, offenen Studie *FAH101*. Beide Studien beinhalten sowohl Patienten mit generalisierter Lipodystrophie als auch Patienten mit partieller Lipodystrophie. Daher erfolgt die Darstellung der Studien für beide Populationen.

Zulassungsstudie NIH 991265 / 20010769

Bei der Studie *NIH 991265* handelt es sich um eine Dosisescalationsstudie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit des kurzfristigen (bis zu 8 Monate) Leptinersatzes. In der Studie *NIH 2001076* wurde die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Metreleptin-Behandlung untersucht. Die Studie *NIH 20010769* ermöglichte ein Überschreiben (Rollover) von Patienten aus der Studie *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 wurden die Studienergebnisse beider Studien als gepoolte Ergebnisse in einem gemeinsamen Studienreport veröffentlicht. Die Dauer der Studie *NIH 991265/20010769* betrug insgesamt 14 Jahre.

Durch anfängliche Unsicherheiten über die Wirksamkeit und mögliche Sicherheits- und Verträglichkeitsprobleme von Metreleptin bei Lipodystrophie-Patienten wurde zum Beginn die Studie *NIH 991265* ein konservatives Titrationsschema verwendet. Die Metreleptin-Dosis wurde mit 50 % der geplanten Tagesdosis, zweimal täglich eingeleitet. Nach einem Monat wurde die Dosis auf 100 %, nach einem weiteren Monat auf 200 % verdoppelt. Ab dem

dritten Monat erhielten die Frauen ≥ 18 Jahre eine Metreleptindosis von 0,08 mg/kg, die Frauen < 18 Jahre von 0,06 mg/kg und die Männer von 0,04 mg/kg.

In der Studie *NIH 2001076* erhielten die Probanden zunächst dieselbe Dosierung wie zum Ende der Studie *NIH 991265*. Diese wurde jedoch aufgrund der guten Verträglichkeit von Metreleptin auf eine einmal tägliche Dosierung modifiziert. 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.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie *NIH 991265/20010769* wird in der Fachinformation für Metreleptin eine 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.

Die Studienpopulation besteht insgesamt aus 107 Studienteilnehmern und unterteilte sich in 66 Patienten mit generalisierter Lipodystrophie (GL) und 41 Patienten mit partieller Lipodystrophie (PL). 31 Patienten der PL-Population wiesen zu Studienbeginn signifikante Stoffwechselanomalien auf: Baseline HbA1c $\geq 6,5$ % und Triglyceride $\geq 5,65$ mmol/l. Das Durchschnittsalter lag bei Patienten mit einer generalisierten Lipodystrophie bei 15 Jahren und bei Patienten mit einer partiellen Lipodystrophie bei 34 Jahren. Insgesamt waren 53 Studienteilnehmer < 18 Jahre.

Fast alle Patienten erhielten im Rahmen der Studie ergänzend zu Metreleptin weitere Begleitmedikationen bestehend aus Antidiabetika und Lipidsenkern.

Als primäre Endpunkte wurden die tatsächliche Veränderung des HbA1c sowie die prozentuale Veränderung der Triglyceride jeweils von Studienbeginn bis Monat 12 erhoben.

Studie FHA101

Bei der Studie *FHA101* handelt es sich um eine offene, einarmige Metreleptin-Studie zur Behandlung von Patienten ≥ 5 Jahre mit bestätigter Lipodystrophie und Diabetes mellitus und/oder Hypertriglyceridämie (Triglyceridspiegel > 200 mg/dl). Bis zur Protokolländerung erhielten die Patienten eine geschlechtsunabhängige Ausgangsdosis von 0,02 mg/kg Metreleptin zweimal täglich für eine Woche und erhöhten die Dosis dann auf 0,04 mg/kg Metreleptin. Weitere Dosisanpassungen waren möglich. Nach der fünften Protokolländerung entsprach die Dosierung der finalen Dosis in der Studie *NIH 991265 / 20010769*.

Die Studienpopulation besteht insgesamt aus 41 Studienteilnehmern und unterteilte sich in 9 Patienten mit generalisierter Lipodystrophie (GL) und 32 Patienten mit partieller Lipodystrophie (PL). 7 Patienten der PL-Population wiesen zu Studienbeginn signifikante Stoffwechselanomalien auf: Baseline HbA1c $\geq 6,5$ % und Triglyceride $\geq 5,65$ mmol/l. Das Durchschnittsalter lag bei Patienten mit einer generalisierten Lipodystrophie bei 25 Jahren und bei Patienten mit einer partiellen Lipodystrophie bei 44,5 Jahren. Insgesamt waren 3 Studienteilnehmer < 18 Jahre.

Fast alle Patienten erhielten im Rahmen der Studien ergänzend zu Metreleptin weitere Begleitmedikationen bestehend aus Antidiabetika und Lipidsenkern.

Als primäre Endpunkte wurden die tatsächliche Veränderung des HbA1c sowie die prozentuale Veränderung der Triglyceride jeweils von Studienbeginn bis Monat 12 erhoben.

Unsicherheiten der Studien

Aufgrund der per se geringen Ergebnissicherheit von offenen, einarmigen Studien und der Tatsache, dass alle therapeutischen Effekte in Form von Vorher-Nachher-Vergleichen ohne Kontrollgruppe erhoben wurden, wird das Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Die Aussagekraft aller Ergebnisse ist daher stark eingeschränkt und mit großen Unsicherheiten behaftet. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der geringen Patientenzahl in beiden Studien (begründet in der Seltenheit der Erkrankung) sowie dem sehr variablen Krankheitsverlauf und der Heterogenität der Patientenpopulationen (z.B. Stoffwechselprofil, Begleiterkrankungen).

Mortalität

Patienten mit generalisierter Lipodystrophie

In der Studie *NIH 991265 / 20010769* verstarben drei Patienten mit generalisierter Lipodystrophie. In der Studie *FHA101* trat ein Todesfall bei einem Patienten mit generalisierter Lipodystrophie auf.

Patienten mit partieller Lipodystrophie

Sowohl in der Studie *NIH 991265 / 20010769* als auch in der Studie *FHA101* verstarb jeweils ein Patient mit partieller Lipodystrophie.

Morbidität

In den Studien wurden als primäre Endpunkte HbA1c und Triglyceride untersucht. Folgeerkrankungen und langfristige Komplikationen von metabolischen Veränderungen (z.B. kardiovaskuläre Ereignisse, assoziierte neurologische Komplikationen oder entzündliche Veränderungen wie Pankreatitiden) wurden im Rahmen der Studien als Morbiditätsendpunkte hingegen nicht untersucht.

Tatsächliche Veränderung des HbA1c

In beiden Studien wurde die Veränderung des HbA1c von Studienbeginn bis Monat 12 als primärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben.

Der HbA1c-Wert im Blut zur Verlaufskontrolle des Blutzuckerspiegels ist in der klinischen Praxis ein etablierter klinischer Laborparameter. Die Vermeidung möglicher Folgeerkrankungen langfristig erhöhter Blutzuckerwerte steht im Vordergrund. Insulinresistenz und Diabetes mellitus stellen typische Begleiterkrankungen der Lipodystrophie dar und prägen somit auch das hier zu bewertende Krankheitsbild. Die Senkung des HbA1c-Wertes stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet unter anderem ein klinisches Ziel bei der Behandlung von Lipodystrophie-Patienten dar.

Patienten mit generalisierter Lipodystrophie

In der Studie *NIH 991265 / 20010769* zeigt sich für die GL-Population in der Veränderung des HbA1c ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 (Mittelwertdifferenz -2,2; 95 %-KI [-2,7; -1,6]; $p < 0,001$). In der Studie *FHA101* zeigt sich hingegen keine statistisch signifikante Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Monat 12.

Patienten mit partieller Lipodystrophie

In der Studie *NIH 991265 / 20010769* zeigt sich für die PL-Population in der Veränderung des HbA1c ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 (Mittelwertdifferenz -0,6; 95 %-KI [-1,0; -0,2]; $p = 0,005$). In der Studie *FHA101* zeigt sich hingegen keine statistisch signifikante Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Monat 12.

Prozentuale Veränderung der Triglyceride

In beiden Studien wurde die prozentuale Veränderung der Triglyceride von Studienbeginn (nüchtern) bis Monat 12 als primärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben.

Die Triglyceridkonzentration im Blut wird zur Erfassung von Veränderungen des Fettstoffwechsels herangezogen. Zum Teil werden bei Lipodystrophie-Patienten stark erhöhte Triglyceridkonzentrationen im Blut beobachtet. Die Senkung des Triglyceridspiegels im Blut stellt ein klinisches Ziel im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Patienten mit generalisierter Lipodystrophie

Bei der prozentualen Veränderung der Triglyceride zeigt sich für die GL-Population in der Studie *NIH 991265 / 20010769* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 (Mittelwertdifferenz -32,1; 95 %-KI [-51,0; -13,2]; $p = 0,001$). In der Studie *FHA101* traten hingegen keine statistisch signifikanten Veränderungen der Triglyceride zwischen Studienbeginn und Monat 12 auf.

Patienten mit partieller Lipodystrophie

In der PL-Population traten sowohl in der Studie *NIH 991265 / 20010769* als auch in der Studie *FHA101* keine statistisch signifikanten Veränderungen der Triglyceride zwischen Studienbeginn und Monat 12 auf.

Lebensqualität

In beiden Studien wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Die Beurteilung der sicherheitsrelevanten Endpunkte erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, d.h. der Patienten, die mindestens eine Dosis Metreleptin erhalten haben (107 Patienten in der Studie *NIH 991265 / 20010769*; 41 Patienten in der Studie *FHA101*). Patienten mit generalisierter Lipodystrophie wurden im Mittel 62,5 Monate (*NIH 991265 / 20010769*) bzw. 25,9 Monate (*FHA101*) behandelt. Für Patienten mit partieller Lipodystrophie betrug die durchschnittliche Behandlungsdauer 48,1 Monate (*NIH 991265 / 20010769*) bzw. 27,8 Monate (*FHA101*).

Patienten mit generalisierter Lipodystrophie

In der Studie *NIH 991265 / 20010769* erlitten 89,4 % Patienten der GL-Population mindestens ein unerwünschtes Ereignis, 34,8 % der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und 7,6 % der Patienten 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 unerwünschtes Ereignis und 77,8 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

Patienten mit partieller Lipodystrophie

In der PL-Population bekamen 85,4 % der Patienten (*NIH 991265 / 20010769*) bzw. 84,4 % der Patienten (*FHA101*) mindestens ein unerwünschtes Ereignis. 24,4 % und 31,3 % der PL-Patienten erlitten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und ein (*NIH 991265 / 20010769*) bis drei (*FHA101*) Studienteilnehmer brachen die Therapie mit Metreleptin aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Somit erlitten ein Großteil der Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis. Während schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei ein bis zwei Drittel der Patienten mit generalisierter Lipodystrophie auftraten, traten diese bei Patienten mit partieller Lipodystrophie seltener in Erscheinung. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war insgesamt sehr gering.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung wurden die Zulassungsstudie *NIH 991265 / 20010769* mit insgesamt 107 Patienten und die supportive Studie *FHA101* mit insgesamt 41 Patienten zugrunde gelegt. Bei beiden Studien handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit deskriptiven Vorher-Nachher-Vergleichen zur Untersuchung der Leptinersatztherapie bei Patienten mit Lipodystrophie. Daten aus Vergleichen mit einer validen Kontrollgruppe lagen nicht vor. Aufgrund des Studiendesigns beider Studien wird auf Studien- und Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen, weshalb die Aussagekraft aller Ergebnisse stark eingeschränkt ist.

Aufgrund der genannten Unsicherheiten ist eine sachgerechte Bewertung und damit insbesondere eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Im Rahmen der Studien wurden Daten zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben. Daten zur Lebensqualität liegen hingegen nicht vor.

Patienten mit generalisierter Lipodystrophie

Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen keine Daten vor, die die Ableitung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Veränderung des HbA1c und der Triglyceride in einem Zeitraum von 12 Monaten vor. Für Patienten mit generalisierter Lipodystrophie zeigt sich in der Studie *NIH 991265 / 20010769* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 in der Veränderung des HbA1c. In der Studie *FHA101* konnte hingegen keine statistisch signifikante Veränderung des HbA1c beobachtet werden. Bei der Senkung der Triglyceride im Blut zeigt sich ebenso nur in der Studie *NIH 991265 / 20010769* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12, während in der Studie *FHA101* kein statistisch signifikanter Unterschied auftrat. Daten zu den Auswirkungen von Metreleptin auf mögliche Folgeerkrankungen und langfristige Komplikationen der Lipodystrophie liegen nicht vor. HbA1c-Wert und Triglyceride sind Laborparameter, die zwar eine klinische Relevanz bei der Diagnose und der Verlaufskontrolle der Erkrankung haben, Auswirkungen auf Folgekomplikationen können jedoch nicht beurteilt werden.

Für die Endpunktkategorie Morbidität lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten für Patienten mit generalisierter Lipodystrophie keine Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine Daten vor, die die Ableitung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Patienten mit partieller Lipodystrophie

Für die Endpunktkategorie Mortalität liegen keine Daten vor, die die Ableitung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Veränderung des HbA1c und der Triglyceride in einem Zeitraum von 12 Monaten vor. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Studienbeginn und Monat 12 zeigen sich für Patienten mit partieller Lipodystrophie nur in der Studie *NIH 991265/20010769* in der Veränderung des HbA1c. In der Studie *FHA101* konnte hingegen keine statistisch signifikante Veränderung des HbA1c beobachtet werden. Bei der Senkung der Triglyceride traten in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Studienbeginn und Monat 12 auf. Daten zu den Auswirkungen von Metreleptin auf mögliche Folgeerkrankungen und langfristige Komplikationen der Lipodystrophie liegen nicht vor. HbA1c-Wert und Triglyceride sind Laborparameter, die zwar eine klinische Relevanz bei der Diagnose und der Verlaufskontrolle der Erkrankung haben, Auswirkungen auf Folgekomplikationen können jedoch nicht beurteilt werden.

Für die Endpunktkategorie Morbidität lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten für Patienten mit partieller Lipodystrophie keine Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine Daten vor, die die Ableitung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Auf Basis dieser Datengrundlage ist sowohl für Patienten mit generalisierter Lipodystrophie als auch für Patienten mit partieller Lipodystrophie keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin möglich, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit bestätigter angeborener generalisierter Lipodystrophie oder erworbener generalisierter Lipodystrophie sowie für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller Lipodystrophie, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Metreleptin fest.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Myalepta® mit dem Wirkstoff Metreleptin. Myalepta® wurde als Orphan Drug unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Metreleptin ist in Kombination mit einer Diät zugelassen bei Patienten mit Lipodystrophie. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet werden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit bestätigter angeborener generalisierter Lipodystrophie (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter Lipodystrophie (Lawrence-Syndrom)

und

b) Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller Lipodystrophie (Barraquer-Simons-Syndrom), bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte.

Für die Nutzenbewertung beider Patientengruppen werden die offenen und einarmigen Studien *NIH 991265/20010769* und *FHA101* herangezogen. Im Rahmen der Studien wurden Daten zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben. Daten zur Lebensqualität fehlen hingegen.

Zu Patientengruppe a)

Die vorgelegten Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen können zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie *NIH 991265/20010769* für Patienten mit generalisierter Lipodystrophie jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 in der Veränderung des HbA1c und der Triglyceride. Aufgrund großer Unsicherheiten bezüglich der Bedeutung von klinischen Laborparametern auf patientenrelevante Endpunkte, einer limitierten Datenlage und des sehr heterogenen Krankheitsbildes lassen die Ergebnisse der genannten Morbiditätsendpunkte keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin zu.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Metreleptin festgestellt.

Zu Patientengruppe b)

Die vorgelegten Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen können zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie *NIH 991265/20010769* für Patienten mit partieller Lipodystrophie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Studienbeginn und Monat 12 in der Veränderung des HbA1c. Bei der Veränderung der Triglyceride im Blut traten hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Aufgrund großer Unsicherheiten bezüglich der Bedeutung von klinischen Laborparametern auf patientenrelevante Endpunkte, einer limitierten Datenlage und des sehr heterogenen Krankheitsbildes lassen die Ergebnisse der genannten Morbiditätsendpunkte keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Metreleptin zu.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Metreleptin festgestellt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde, welche den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier folgen. Des Weiteren werden die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben zur Anzahl der Patienten mit partieller Lipodystrophie berücksichtigt.

Die Daten zur Prävalenz der generalisierten (angeboren bzw. erworben) und partiellen (familiär bzw. erworben) Lipodystrophie basieren auf einer systematischen Literaturrecherche einer Untersuchung von Chiquette et al.² aus dem Jahr 2017.

Aufgrund unsicherer Literaturangaben, der nicht extern validierten Annahme, dass nur 25 % der Fälle tatsächlich in der Literatur berichtet werden sowie der generellen Übertragbarkeit von epidemiologischen Daten aus den Vereinigten Staaten von Amerika und Großbritannien bzw. aus europäischen Ländern auf Deutschland, sind die Patientenzahlen insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

Für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit partieller Lipodystrophie, bei denen durch Standardbehandlung keine angemessene Stoffwechseleinstellung erreicht werden konnte, greift der pharmazeutische Unternehmer auf die Zulassungsstudie zurück. Dabei ist unklar, ob die Patientengruppe innerhalb der Zulassungsstudie korrekt gemäß

² 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.

Fachinformation operationalisiert wurde. Zum anderen sind klinische Studien grundsätzlich nur eingeschränkt zur Ermittlung epidemiologischer Werte geeignet, weshalb die Angaben zur Ermittlung der Patientenzahlen nur eingeschränkt repräsentativ sind.

2.3 Anforderungen 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® (Wirkstoff: Metreleptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2019):

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.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) muss der pharmazeutische Unternehmer Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal sowie für die Patienten und Pflegepersonen zur Verfügung stellen. Das Schulungsmaterial enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Metreleptin bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu allergischen Reaktionen, Hypoglykämien und schweren Infektionen.

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Metreleptin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“³ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 2-jährigen Kindern beträgt 14,1 kg und von 12-Jährigen 47,1 kg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Metreleptin	Männer und Frauen ≤ 40 kg: 0,06 mg/kg - 0,13 mg/kg Männer > 40 kg: 2,5 mg – 10 mg Frauen > 40 kg: 5 mg - 10 mg	Kinder ab 2 Jahren und ≤ 40 kg: 0,85 mg – 5,19 mg Kinder ab 12 Jahren und ≤ 40 kg: 2,83 mg – 5,19 mg Männer > 40 kg: 2,5 mg – 10 mg Frauen > 40 kg: 5 mg - 10 mg	1 x 11,3 mg	365	365 x 11,3 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Es fallen für Patienten mit generalisierter und partieller Lipodystrophie die gleichen Arzneimittelkosten an.

³ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 09.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Metreleptin 11,3 mg	30 PIJ	82.792,07 €	1,77 €	4.725,00 €	78.065,30 €
Abkürzungen: PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 27. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Metreleptin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Februar 2019 statt.

Am 19. Februar 2019 wurde eine neue Version der Dossierbewertung des G-BA erstellt. Diese Version 1.1 vom 19. Februar 2019 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 2. Januar 2019 und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 26. Februar 2019 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Februar 2019 6. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken