

IQWiG-Berichte – Nr. 692

Metreleptin (Lipodystrophie) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G18-15
Version: 1.0
Stand: 19.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Metreleptin (Lipodystrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.09.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-15

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Sonja Schiller
- Christiane Balg
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Metreleptin, Lipodystrophie

Keywords: Metreleptin, Lipodystrophy

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | iv |
| Abkürzungsverzeichnis | v |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 3 Kosten der Therapie | 4 |
| 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2) | 4 |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 4 |
| 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 4 |
| 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) | 7 |
| 3.2.1 Behandlungsdauer | 7 |
| 3.2.2 Verbrauch | 7 |
| 3.2.3 Kosten..... | 8 |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 8 |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten..... | 8 |
| 3.2.6 Versorgungsanteile | 8 |
| 3.3 Konsequenzen für die Bewertung | 9 |
| 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung | 10 |
| 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet | 10 |
| 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 10 |
| 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 10 |
| 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 11 |
| 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 11 |
| 5 Literatur | 12 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... | 10 |
| Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient | 11 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur) |
| EMR | Electronic medical Record |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| ICD-9-CM | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; Clinical Modification |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KiGGS | Kinder- und Jugendgesundheitsurvey |
| LD | Lipodystrophie |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

1 Hintergrund

Metreleptin ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Lipodystrophie. Metreleptin ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Lipodystrophie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt entsprechend der Fachinformation von Metreleptin. Demnach ist Metreleptin als Leptinersatztherapie in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patientinnen und Patienten mit Lipodystrophie (LD) indiziert [2] bei:

- bestätigter angeborener generalisierter LD (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter LD (Lawrencesyndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren,
- 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.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation hat der pU laut eigenen Angaben mittels einer systematischen Literaturrecherche eine Untersuchung von Chiquette et al. aus dem Jahr 2017 [3] identifiziert. Die Literaturrecherche basierte auf der Datenbank MEDLINE und war zeitlich nicht eingeschränkt. Gesucht wurde nach epidemiologischen Angaben zu den verschiedenen Formen der LD.

Der pU vergleicht die Angaben von Chiquette et al. aus dem Jahr 2017 mit denen aus den Orphan Drug Designations der European Medicines Agency (EMA) [4-7]. Laut pU stellt die Quelle von Chiquette et al. eine bessere Evidenzgrundlage dar. Daher berechnet er auf Grundlage dieser Studie die Prävalenz der Lipodystrophie.

In der Untersuchung von Chiquette et al. [3] wurde die Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit LD anhand einer Suche in 5 Electronic-medical-Record(EMR)-Datenbanken im Betrachtungszeitraum von 2012 bis 2014 (4 Datenbanken aus den USA und 1 Datenbank aus Großbritannien) sowie über 4 Literaturdatenbanken (europaweit) bis zum Jahr 2012 geschätzt. Die Suche wurde für jeweils alle 4 Subtypen (angeborene bzw. erworbene generalisierte LD oder familiäre bzw. erworbene partielle LD) der LD durchgeführt. In den EMR-Datenbanken wurden Fälle der LD hauptsächlich über den in den USA verwendeten ICD-9-CM-Code 272.6 (ICD-9-CM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; Clinical Modification) sowie über weitere Kriterien wie z. B. das gleichzeitige Vorliegen des metabolischen Syndroms gesucht.

Über 1 EMR-Datenbank (Quintiles USA) konnten Prävalenzen zu partieller LD und generalisierter LD geschätzt werden. Sie betragen 2,84 Fälle pro 1 Million Einwohnerinnen und Einwohner für die partielle LD und 0,23 Fälle pro 1 Million Einwohnerinnen und Einwohner für die generalisierte LD. In der Quelle Chiquette et al. wurde über die Literatursuche die Anzahl der Fälle mit partieller LD und generalisierter LD „im Gebiet der Europäischen Union“ identifiziert, diese mit 4 multipliziert (unter der Annahme der Autoren, dass nur 25 % der Fälle mit LD in der Literatur berichtet werden) und auf die Bevölkerung der Europäischen Union aus dem Jahr 2012 hochgerechnet. Hieraus ergibt sich eine Prävalenz von 0,96 Fällen pro 1 Million Einwohnerinnen und Einwohner mit generalisierter LD und 1,67 Fällen pro 1 Million Einwohnerinnen und Einwohner mit partieller LD [3].

Für die Prävalenz weist der pU somit für die generalisierte LD eine Spanne von 0,2 bis 1 pro 1 Million Einwohnerinnen und Einwohner und für die partielle LD von 1,7 bis 2,8 pro 1 Million Einwohnerinnen und Einwohner aus [3]. Zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation überträgt der pU die Prävalenzen auf die deutsche Gesamtbevölkerung auf Basis der Zahlen des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 (zum Stand 30.09.2017 [8]) und legt einen Anteil von 87,3 % GKV-Versicherten an der deutschen Wohnbevölkerung zugrunde [8,9].

Der pU lässt bei der Berechnung der Zielpopulation die in der Fachinformation beschriebene Alterseinschränkung außer Betracht [2]. Er begründet dies dadurch, dass unbekannt sei, wie sich die Patientinnen und Patienten auf verschiedene Altersgruppen verteilen, und der Anteil der Patientinnen und Patienten, vermutlich gering sei, die altersbedingt von der Indikation auszuschließen sind.

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit partieller LD, bei denen gemäß Fachinformation [2] durch Standardbehandlungen keine angemessene Stoffwechseleinstellung erreicht werden kann, beziffert der pU mit 29 %. Diesen Anteil operationalisiert er anhand derjenigen mit LD, die in seiner klinischen Zulassungsstudie (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.3.7) in Baseline nach metabolischen Kriterien eine schwerere Ausprägung der Erkrankung (d. h. HbA1c $\geq 6,5$ % und / oder Triglyceride $\geq 5,65$ mmol / l) hatten.

Der pU berechnet so 15 bis 73 GKV-Versicherte mit generalisierter LD und 36 bis 59 GKV-Versicherte mit partieller LD. Insgesamt ermittelt er für die LD eine Anzahl von 51 bis 132 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch größtenteils nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Unsicherheiten:

Der pU hat die Prävalenzangaben für die generalisierte und partielle LD aus der Quelle Chiquette et al. ermittelt. In der Quelle Chiquette et al. kann es laut den Autoren bei der Auswertung der Quintiles Datenbank zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und

Patienten mit LD gekommen sein, da nur vollständige Patientenakten einbezogen wurden. Zudem fehlt eine Beschreibung der Datenbasis der Quintiles-Datenbank.

Des Weiteren ist der bei der Suche in 4 der EMR-Datenbanken genutzte ICD-9-CM-Code 272.6 (Lipodystrophy) für die LD gemäß den Autoren von Chiquette et al. [3] recht unspezifisch, da es bisher für die 4 LD-Subtypen noch keine eigenen Codes gibt.

Die Autoren von Chiquette et al. trafen bei der Literatursuche die Annahme, dass nur 25 % der Fälle tatsächlich in der Literatur berichtet werden. Diese Annahme konnte bisher nach Angaben der Autoren nicht extern validiert werden.

Zudem ist die generelle Übertragbarkeit von epidemiologischen Daten aus den Vereinigten Staaten von Amerika und Großbritannien beziehungsweise aus europäischen Ländern auf Deutschland unsicher.

Für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit partieller LD, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Stoffwechseleinstellung erreicht werden konnte, greift der pU auf die Zulassungsstudie zurück.

a) Es ist unklar, ob der pU die Patientengruppe innerhalb der Zulassungsstudie korrekt gemäß Fachinformation operationalisiert (nach metabolischen Kriterien eine schwerere Ausprägung der Erkrankung). Es ist möglich, dass bereits die Einschlusskriterien für die klinische Studie eine ausreichende Operationalisierung dieser Patientengruppe entsprechend der Fachinformation darstellen. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten mit bereits mindestens einer metabolischen Auffälligkeit. Die Ermittlung des Anteils vom pU könnte somit auf einer zu engen „Teilpopulation“ beruhen. Der Anteil hätte jedoch nicht mithilfe dieser Studie bestimmt werden können.

b) Zudem ermittelt der pU den Anteil für die partielle LD, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Stoffwechseleinstellung erreicht werden konnte, aus allen Patientinnen und Patienten mit LD. Er überträgt diesen Anteil jedoch auf die Population mit partieller LD.

c) Klinische Studien sind grundsätzlich nur eingeschränkt dafür geeignet, epidemiologische Werte zu ermitteln. Zudem ist unklar, warum er den von ihm erwähnten Anteilswert von 17 % (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.3.7) aus der Studie FHA 101 nicht berücksichtigt. In dieser gleichermaßen von ihm durchgeführten klinischen Studie wurde ebenfalls eine Patientengruppe mit partieller LD und einer schwereren Ausprägung der Erkrankung nach metabolischen Kriterien aufgeführt.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die generalisierte LD auf Basis der herangezogenen Daten und den aufgeführten Unsicherheiten in der Größenordnung plausibel. Die Angaben für die partielle LD sind aufgrund der unsicheren Operationalisierung und der eingeschränkten Repräsentativität

des Anteils der Patientengruppe mit partieller LD, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Stoffwechseleinstellung erreicht werden konnte, nicht bewertbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und damit von einer weitgehend unveränderten Prävalenz aus, da die zum Krankheitsbild der LD führenden Ursachen teilweise vererbt werden. Für die erworbenen Formen der generalisierten und partiellen LD geht er davon aus, dass die hierfür relevanten Ursachen und Risikofaktoren zukünftig keinen wesentlichen Änderungen unterliegen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angabe des pU zur Behandlungsdauer entspricht der Fachinformation [2]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer pro Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Metreleptin pro Tag ist für die Patientinnen und Patienten mit generalisierter LD nachvollziehbar und plausibel und entspricht der Fachinformation [2]. Der pU differenziert jedoch nicht nach den unterschiedlichen Formen der LD (partielle LD und generalisierte LD), denn für diese unterscheiden sich die Patientinnen und Patienten hinsichtlich der zugelassenen Altersgruppen und dem entsprechenden Verbrauch: Metreleptin ist für Kinder ab 2 Jahren mit generalisierter LD zugelassen und für Kinder ab 12 Jahren mit partieller LD [2].

Der Verbrauch von Metreleptin richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU setzt einen Verbrauch von 0,82 mg bis 10 mg Metreleptin pro Tag an [2].

Für seine Berechnung der Untergrenze legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht gemäß des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) des Robert Koch-Instituts (RKI) aus dem Publikationsjahr 2007 [10] für Kinder im Alter von 2 Jahren von 13,7 kg zugrunde und multipliziert dies mit der empfohlenen Anfangsdosierung von 0,06 mg/kg laut Fachinformation [2]. Für die Obergrenze verwendet er die maximale angegebene Tagesdosis eines Erwachsenen mit einem Körpergewicht über 40 kg [2].

Für die partielle LD liegt die Untergrenze gemäß Fachinformation [2] bei einem Verbrauch von 2,5 mg Metreleptin pro Tag, ausgehend von einem Gewicht von 47,3 kg für Jungen [10] (Tagesdosis bei Behandlungsbeginn).

Gemäß Fachinformation bleiben auch bei einer Verabreichung von kleinen Dosen / Volumen (z. B. bei Kindern) die Durchstechflaschen nach der Entnahme der erforderlichen Dosis fast vollständig mit Arzneimittel gefüllt. Das verbleibende rekonstituierte Arzneimittel ist nach Gebrauch zu entsorgen [2]. Da jede Durchstechflasche 11,3 mg Metreleptin enthält, ist unabhängig vom Körpergewicht von einem Verbrauch einer Durchstechflasche Metreleptin pro Tag auszugehen.

Der pU geht für den Jahresverbrauch von Metreleptin von einer Spanne von 912,5 mg bis 3650 mg aus. Die Berechnung der Untergrenze ist nicht nachvollziehbar. Die Obergrenze ist plausibel. Dies entspricht inklusive Verwurf einem Verbrauch von 365 Durchstechflaschen pro Jahr.

3.2.3 Kosten

Metreleptin ist mit Stand vom 01.10.2018 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Bei Abfrage mit diesem Datum ergeben sich mit 2815,15 € etwas höhere Kosten als vom pU angegeben (2655,87 €) für eine Packung mit einer Durchstechflasche bzw. je Injektion. Für eine Packung mit 30 Durchstechflaschen betragen die Kosten 82 792,07 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts und des Herstellerrabatts ergeben sich Kosten in Höhe von 2655,88 € für eine Durchstechflasche und 78 065,30 € für eine Packung mit 30 Durchstechflaschen.

Der pU gibt an, dass bis zum Abschluss des Nutzenbewertungsverfahrens zusätzliche Wirkstärken von Metreleptin verfügbar sein werden. Diese sind zum Zeitpunkt 15.10.2018 nicht in der Lauer-Taxe enthalten und werden daher in dieser Dossierbewertung nicht berücksichtigt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation [2] keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Metreleptin Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient in Höhe von 234 381,10 bis 914 580,50 €. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.

Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze der Jahrestherapiekosten werden vom pU unterschätzt. Unter Zugrundelegung der wirtschaftlicheren Packung von 30 Durchstechflaschen sowie der Arzneimittelkosten zum Stand 01.10.2018 und unter Berücksichtigung des Verwurfs, ergeben sich Jahrestherapiekosten von 949 794,48 €

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann und macht keine konkreten Angaben. Er führt weiter aus, dass keine medikamentösen Therapiealternativen zur Verfügung stehen, sodass eine Behandlung mit Metreleptin grundsätzlich

für jeden der im Indikationsgebiet erfassten Patientinnen und Patienten möglich ist, sofern keine Kontraindikationen bestehen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die generalisierte LD auf Basis der herangezogenen Daten und den aufgeführten Unsicherheiten in der Größenordnung plausibel. Die Angaben für die partielle LD sind aufgrund der unsicheren Operationalisierung und der eingeschränkten Repräsentativität des Anteils der Patientengruppe mit partieller LD, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Stoffwechseleinstellung erreicht werden konnte, nicht bewertbar. Es ist unklar, ob die Operationalisierung des pU für diese Patientengruppe („nach metabolischen Kriterien eine schwerere Ausprägung der Erkrankung“) geeignet ist sowie die Anteilsberechnung methodisch korrekt ist.

Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze der Jahrestherapiekosten werden vom pU unterschätzt. Unter Zugrundelegung der wirtschaftlicheren Packung von 30 Durchstechflaschen sowie der Arzneimittelkosten zum Stand 01.10.2018, ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten von 949 794,48 €

Der pU gibt korrekt an, dass keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Metreleptin ist eine Leptinersatztherapie, 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 (Lawrencesyndrom) 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|--------------------------|--|--|---|
| Metreleptin | Patientinnen und Patienten mit Lipodystrophie (LD): <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit bestätigter angeborener^b generalisierter oder erworbener generalisierter^c LD bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren ▪ mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller LD^d bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte | 51–132 | Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die generalisierte LD auf Basis der herangezogenen Daten und den aufgeführten Unsicherheiten in der Größenordnung plausibel. Die Angaben für die partielle LD sind aufgrund der unsicheren Operationalisierung und der eingeschränkten Repräsentativität des Anteils der Patientengruppe mit partieller LD, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Stoffwechseleinstellung erreicht werden konnte, nicht bewertbar. Es ist unklar, ob die Operationalisierung des pU für diese Patientengruppe (nach metabolischen Kriterien eine schwerere Ausprägung der Erkrankung) geeignet ist sowie die Anteilsberechnung methodisch korrekt ist. |

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Fortsetzung)

| |
|---|
| a: Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation b: Berardinelli-Seip-Syndrom c: Lawrencesyndrom d: Barraquer-Simons-Syndrom GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LD: Lipodystrophie; pU: pharmazeutischer Unternehmer |
|---|

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € | Kommentar |
|---|--|---|--|
| Metreleptin | Patientinnen und Patienten mit Lipodystrophie (LD): <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit bestätigter angeborener^b generalisierter oder erworbener generalisierter^c LD bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren ▪ mit bestätigter familiärer oder erworbener partieller LD^d bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren, bei denen durch Standardbehandlungen keine angemessene Einstellung des Stoffwechsels erreicht werden konnte | 234 381,10– 914 580,50 | Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze der Jahrestherapiekosten werden vom pU unterschätzt. Unter Zugrundelegung der wirtschaftlicheren Packung von 30 Durchstechflaschen sowie den Kosten zum Stand 01.10.2018 ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten von 949 794,48 € |
| a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. b: Berardinelli-Seip-Syndrom c: Lawrencesyndrom d: Barraquer-Simons-Syndrom GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Aegerion Pharmaceuticals. Myalepta 11,3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 15.10.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. 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.
4. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: metreleptin for the treatment of Barraquer-Simons syndrome. 2015.
5. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: metreleptin for the treatment of Berardinelli-Seip syndrome. 2015.
6. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: metreleptin for the treatment of familial partial lipodystrophy. 2015.
7. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: metreleptin for the treatment of Lawrence syndrome. 2015.
8. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Stand 30.09.2017. 2018.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand 20.03.2018. 2018.
10. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6): 659-669.