

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b3 SGB V

Datum	23.01.2019
Stellungnahme zu	Metreleptin/Myalepta®
Stellungnahme von	<p>für die D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.</p> <p><u>Univ.-Prof. Dr. med Winfried März</u></p> <p>Vorsitzender, D-A-CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.</p> <p>Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3 68167 Mannheim</p> <p>Telefon: +49 (0) 621 383-5172 Telefax: +49 (0) 621 383-380 E-Mail: winfried.maerz@medma.uni-heidelberg.deUniv.-</p> <p><u>Prof. Dr. rer. nat. Stefan Lorkowski</u></p> <p>Stellv. Vorsitzender, für die D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.</p> <p>Institut für Ernährungswissenschaften und Kompetenzcluster für Ernährung und kardiovaskuläre Gesundheit (nutri-CARD) Halle-Jena-Leipzig, Friedrich-Schiller-Universität Jena Dornburger Straße 25 07743 Jena</p> <p>Telefon + 49 (0) 3641 9-49710 Fax + 49 (0) 3641 9-49712 E-Mail: stefan.lorkowski@uni-jena.de</p>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Lipodystrophien (LD) sind eine Gruppe von Erkrankungen, welche durch einen Verlust von subkutanem Fettgewebe und daraus resultierenden ektopischen Fetteinlagerungen sowie häufig Leptinmangel gekennzeichnet ist. Leptin nimmt eine Schlüsselposition in verschiedenen physiologischen Prozessen ein. Hierzu zählen z.B. endokrine Funktionen und die Regulierung von Hungergefühl und Energiehaushalt [1]. LD-Patienten weisen aufgrund eines Leptinmangels im Vergleich zu nicht betroffenen Personen schwerwiegende metabolische Anomalien im Stoffwechsel von Glukose, Fett und Hormonen auf.</p> <p>Diese schwerwiegenden metabolischen Störungen führen zu relevanten Komplikationen und Komorbiditäten wie Hypertriglyceridämie, akuter Pankreatitis, Steatohepatitis, Insulinresistenz und/oder Diabetes mellitus, welche lebensbedrohlich sein können und zu einer erhöhten Mortalität von LD-Patienten führen [2; 3]. Insbesondere weisen LD-Patienten häufig eine besonders schwere Form der Insulinresistenz sowie einen schwer zu kontrollierenden Diabetes mellitus auf, welcher oftmals den Einsatz von Insulinpumpen erfordert. Beides korreliert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall und Nierenversagen [4].</p> <p>Insgesamt unterscheidet man vier wesentliche Kategorien der LD in Abhängigkeit des Ausmaßes des Fettgewebsverlustes und der Genese der Erkrankung: die kongenitale generalisierte LD, die</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>familiäre partielle LD, die erworbene generalisierte LD und die erworbene partielle LD. Es ist aber festzuhalten, dass Patienten mit jeglicher Form der LD unabhängig von Ätiologie und Phänotyp schwerste Komplikationen und Komorbiditäten erleiden können.</p> <p>Vor der Marktzulassung von Metreleptin erfolgte die Behandlung der LD-Patienten ausschließlich rein symptomatisch unter Verwendung der für die Komplikationen und Komorbiditäten üblichen zugelassenen Wirkstoffe. So wurde z. B. versucht, metabolische Anomalien des Glukose-Stoffwechsels mit dem Antidiabetikum Metformin oder mit Insulin zu behandeln; gegen die Hypertriglyceridämie wurden Wirkstoffe aus der Gruppe der Statine (nur bedingt geeignet) oder Fibrate eingesetzt. Hierbei standen jeweils die Prävention und Therapie der Komorbidität im Vordergrund. Gleiches gilt für die Verwendung von Metformin bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom im Rahmen der LD oder den Einsatz von Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmern bei LD-Patienten mit Hypertonie und Diabetes mellitus. Insbesondere bei Patienten mit partieller LD ist jedoch – wie auch nachfolgend erläutert und in der der zugelassenen Indikation von Metreleptin reflektiert – der Therapieerfolg begrenzt. In keinem Fall handelt es sich bei den beschriebenen Interventionen um eine kausale Behandlung der LD [5; 6].</p> <p>Mit dem spezifisch für die Behandlung von LD-Patienten zugelassenen Medikament Metreleptin (Myalepta®) wird erstmals ein kausaler Ansatz verfolgt. Metreleptin ist ein rekombinantes humanes Leptin-Analogen, welches bei LD-Patienten das fehlende</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>körpereigene Leptin substituiert. Die Zulassung umfasst folgende Indikation:</p> <p><i>„Myalepta ist eine Leptin-Ersatztherapie, die in Kombination mit einer Diät zur Behandlung der Folgen eines Leptinmangels bei Patienten mit Lipodystrophie (LD) eingesetzt wird:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>mit bestätigter angeborener generalisierter LD (Berardinelli-Seip-Syndrom) oder erworbener generalisierter LD (Lawrence-Syndrom) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren</i>• <i>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.“ [7].</i> <p>Spezifisch hervorzuheben ist hierbei, dass bei Patienten mit partieller LD der Einsatz von Metreleptin nur dann erfolgt, Nutzen und Risiken der Behandlung abgewogen und wurden und wenn die Standardbehandlung unzureichend ist. Dies unterstreicht umso mehr die Wichtigkeit der Überwachung der Patienten im Hinblick auf das bei der LD entgleiste Stoffwechselgeschehen.</p> <p>Im Rahmen der durchgeführten klinischen Studien wurde die Wirksamkeit von Metreleptin basierend auf die für die Stoffwechseleinstellung bei diesen Patienten besonders wichtige Parameter HbA1c und Triglyceride bewertet. Diese stehen mit den Folgeschäden der Erkrankung im unmittelbaren Zusammenhang und können aufgrund der extrem kleinen Patientenzahl niemals formal</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gemäß den IQWiG-Methoden validiert werden.</p> <p>Die deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von LD-Patienten erkennt die Wichtigkeit dieser Parameter an und gibt folgende Empfehlungen für die Überwachung von LD-Patienten hinsichtlich der Komplikationen und Komorbiditäten [8]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Diabetes mellitus: Ein Diabetes-Screening basierend auf den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) sollte jährlich durchgeführt werden. Dieses umfasst für die Diagnostik u.a. die Erhebung des HbA1c. Für die Verlaufskontrolle wird der HbA1c ebenfalls verwendet [9].• Hypertriglyceridämie: Die Triglycerid-Spiegel (nüchtern) sollen mindestens einmal jährlich bestimmt werden. <p>HbA1c und Triglycerid-Spiegel wurden auch im Rahmen des klinischen Studienprogramms als primäre Studienendpunkte ausgewählt, weil sie für die Steuerung der Therapie mit Metreleptin wichtig sind. Die beiden Stoffwechselfparameter sind auch versorgungsrelevant, wie die Fachinformation widerspiegelt, dass das minimale klinische Ansprechen als mindestens:</p> <ul style="list-style-type: none">• eine Verringerung des HbA1c-Werts um 0,5 % und/oder eine 25%ige Verringerung des Insulinbedarfs und/oder• eine 15%ige Verringerung der Triglyceride <p>definiert wird [7].</p> <p>HbA1c und Triglyceride sind anerkannte Surrogatparameter bei der Führung von LD-Patienten. Insbesondere die Korrelation zwi-</p>	

Stellungnehmer: D A CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen Triglyzeriden und dem Risiko für das Auftreten akuter Pan- kreatitiden ist epidemiologisch hinreichend gesichert. Aufgrund der geringen Inzidenz und Prävalenz der LD lässt sich deren Be- deutung innerhalb des Kollektivs der Betroffenen aus methodi- schen Gründen nicht abschließend sichern.</p> <p>Gleichzeitig wird die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung auch bereits kurzfristig – und damit anders als bei Diabetes melli- tus – patientenrelevante Vermeidungen von Komplikationen indu- zieren und relevante Ergebnisse wie die Verhinderung von Pan- kreatitiden hervorbringen.</p> <p>Somit bleibt festzuhalten, dass die Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie mit Metreleptin für LD-Patienten zweckmäßig und im Rahmen der praktischen Gegebenheiten anhand der relevanten Risikofaktoren HbA1c und Triglyceride im klinischen Alltag erfolgt. Dies sollte in der Nutzenbewertung des G-BA berücksichtigt wer- den.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Blüher, S. & Mantzoros, C. S. 2009. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*, 89, 991S-7S.
2. Garg, A. 2004. Acquired and inherited lipodystrophies. *The New England journal of medicine*, 350, 1220-34.
3. Handelsman, Y., Oral, E. A., Bloomgarden, Z. T., Brown, R. J., Chan, J. L., Einhorn, D., Garber, A. J., Garg, A., Garvey, W. T., Grunberger, G., Henry, R. R., Lavin, N., Tapiador, C. D. & Weyer, C. 2013. The clinical approach to the detection of lipodystrophy - an AACE consensus statement. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 19, 107-16.
4. Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W. & Scheidt-Nave, C. 2013. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 56, 668-77.
5. Brown, R. J., Araujo-Vilar, D., Cheung, P. T., Dunger, D., Garg, A., Jack, M., Mungai, L., Oral, E. A., Patni, N., Rother, K. I., von Schnurbein, J., Sorkina, E., Stanley, T., Vigouroux, C., Wabitsch, M., Williams, R. & Yorifuji, T. 2016. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 101, 4500-11.
6. Hussain, I. & Garg, A. 2016. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 45, 783-97.
7. Aegerion Pharmaceuticals Stand: Oktober 2018. Fachinformation - Myalepta® 3 mg/5,8 mg/11,3 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
8. Miehle, K., von Schnurbein, J., Fasshauer, M., Stumvoll, M., Borck, G. & Wabitsch, M. 2017. Lipodystrophie-Erkrankungen. *Medizinische Genetik*, 29, 374-88.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes–Langfassung.