



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022021146

Datum 8 juli 2022
Betreft GVS-advies herbeoordeling metreleptine (Myalepta®)

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie

2022021146

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 29 november 2021 (CIBG-21-02903) verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke beoordeling uit te voeren of het geneesmiddel metreleptine (Myalepta®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond.

Metreleptine (Myalepta®) is geïndiceerd als aanvulling bij een dieet als vervangingstherapie om de complicaties van leptinedeficiëntie te behandelen bij patiënten met lipodystrofie:

- met bevestigde aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder;
- met bevestigde familiale partiële lipodystrofie of verworven partiële lipodystrofie (Barraquer-Simons-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder bij wie met standaardbehandelingen geen adequate metabole controle werd bereikt.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor een deel van de indicatie: gegeneraliseerde lipodystrofie (GL).

Achtergrond eerste beoordeling (mei 2019)

Zorginstituut Nederland heeft u op 14 mei 2019 geadviseerd om metreleptine (Myalepta®) niet op te nemen in het GVS. Vanwege het gelimiteerde studieontwerp van de enkelarmige studies en het ontbreken van een historische controlegroep, langetermijndata, en data over mortaliteit en kwaliteit van leven concludeerde het Zorginstituut in de initiële beoordeling dat metreleptine voor patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie en partiële lipodystrofie een therapeutische minderwaarde had ten opzichte van de standaardbehandeling.

Uitkomsten van inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is metreleptine (Myalepta®) niet onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel dat in het GVS is opgenomen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Therapeutische waarde

Omdat nieuwe data beschikbaar zijn gekomen en zijn ingediend, heeft het Zorginstituut een herbeoordeling uitgevoerd.

De leptinedeficiëntie die wordt waargenomen bij patiënten met GL kan resulteren in een aanzienlijke vermindering van het vermogen om honger en het energiemetabolisme te reguleren, alsook in een disfunctie van het glucose- en vetmetabolisme. GL is niet te genezen. Op dit moment worden deze patiënten enkel behandeld voor de comorbiditeiten die ontstaan als gevolg van de ziekte. Metreleptine geeft bij deze patiënten een klinisch relevante verbetering op de HbA1c als de nuchtere triglyceriden. Er wordt door middel van behandeling met metreleptine een HbA1c-verlaging van 2,2% behaald, wat bij deze patiënten kan worden gezien als een groot effect. Daarnaast worden ook verbeteringen van leververvetting, menstruatiecyclus en extreme hongerklachten gezien. Daarnaast blijkt uit nieuw onderzoek dat behandeling met metreleptine wordt geassocieerd met een significante verlaging van het sterfterisico voor de gehele groep patiënten met lipodystrofie. Er is echter een grotere steekproefomvang nodig om het effect van metreleptine op het moraaliteitsrisico in de GL-subgroep betrouwbaar te beoordelen.

Gezien de zeldzaamheid en ernst van de aandoening is het veiligheidsprofiel acceptabel, hoewel de toediening van metreleptine via een subcutane injectie moeilijk kan zijn bij patiënten met minimaal onderhuids vetweefsel.

Zorginstituut Nederland concludeert dat metreleptine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van de huidige standaardbehandeling.

Budgetimpactanalyse (BIA)

Behandeling met metreleptine kost € 350.804 per patiënt per jaar. Rekening houdend met aannames omtrent de omvang en de gewichtsverdeling van de patiëntenpopulatie en de marktpenetratie, zal opname in het GVS naar verwachting gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 2,8 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket.

Farmaco-economische analyse

Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse. Dat komt vooral door het zeer beperkte aantal patiënten. Tegelijkertijd signaleert het Zorginstituut dat de jaarlijks terugkerende kosten per patiënt hoog zijn. Net als in eerdere vergelijkbare situaties, houdt het Zorginstituut ook deze casus in gedachten bij een toekomstige evaluatie van de criteria voor de uitvoering van een farmaco-economische analyse. Daarnaast acht het Zorginstituut het wenselijk dat voor metreleptine door zorgverzekeraars scherpe inkoopafspraken worden gemaakt.

Datum
8 juli 2022

Onze referentie
2022021146

Advies

Het Zorginstituut adviseert u om metreleptine (Myalepta®) op te nemen op bijlage 1B in het GVS met de volgende vergoedingsvoorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde van twee jaar en ouder

- met aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom);
- indien met de huidige behandelingen voor diabetes mellitus of dyslipidemie alsmede een strikt dieet de streefwaarden voor HbA1c, triglyceriden en LDL cholesterol niet worden gehaald; of indien er sprake is van een steatosis hepatis met steatohepatitis (verhoogde transaminasen) en/of afname van elasticiteit op de fibroscan.

De behandeling dient iedere 6 maanden te worden geëvalueerd en bij onvoldoende werkzaamheid gestaakt te worden.

De behandeling dient te worden uitgevoerd door een expertisecentrum.

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

8 juli 2022

Onze referentie

2022021146

Hoogachtend,



Peter Siebers

Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport metreleptine (Myalepta®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum juli 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021036664
Volgnummer	2022010263
	warcg@zinl.nl
Auteur(s)	mw. J. Scheffers
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Metreleptine (Myalepta®)—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—9
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—**Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 29 november 2021 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een herbeoordeling uit te voeren van het geneesmiddel metreleptine (Myalepta®).

1.1 Metreleptine (Myalepta®)

Samenstelling^[1]

Myalepta 3 mg poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 3 mg metreleptine.

Na reconstitutie met 0,6 ml water voor injectie bevat elke ml 5 mg metreleptine.

Myalepta 5,8 mg poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 5,8 mg metreleptine.

Na reconstitutie met 1,1 ml water voor injectie bevat elke ml 5 mg metreleptine.

Myalepta 11,3 mg poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 11,3 mg metreleptine.

Na reconstitutie met 2,2 ml water voor injectie bevat elke ml 5 mg metreleptine.

Geregistreerde indicatie^[1]

Metreleptine is geïndiceerd als aanvulling bij een dieet als vervangingstherapie om de complicaties van leptinedeficiëntie te behandelen bij patiënten met lipodystrofie:

- met bevestigde aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder;
- met bevestigde familiale partiële lipodystrofie of verworven partiële lipodystrofie (Barraquer-Simons-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder bij wie met standaardbehandelingen geen adequate metabole controle werd bereikt.

Dosering^[1]

De aanbevolen dagelijkse dosis metreleptine is gebaseerd op het lichaamsgewicht, volgens Tabel 1.

Om ervoor te zorgen dat patiënten en verzorgers de juiste, te injecteren dosis begrijpen, moet de voorschrijver zowel de betreffende dosis in milligram als het volume in milliliter voorschrijven. De onderstaande richtlijnen voor dosisberekening en dosisaanpassing moeten worden opgevolgd om medicatiefouten (waaronder overdosering) te voorkomen. Het verdient aanbeveling de zelfinjectietechniek van de patiënt tijdens het gebruik van metreleptine elke 6 maanden te controleren.

Bij het berekenen van de dosis moet altijd het feitelijke lichaamsgewicht aan het begin van de behandeling worden gebruikt.

Tabel 1 Aanbevolen dosis metreleptine

Gewicht in de uitgangssituatie	Dagelijkse dosis bij aanvang (injectievolume)	Dosisaanpassingen (injectievolume)	Maximale dagelijkse dosis (injectievolume)
Mannen en vrouwen ≤ 40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
Mannen > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) tot 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Vrouwen > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) tot 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

Dosisaanpassingen

Op basis van klinische respons (bijv. inadequate metabole controle) of andere overwegingen (bijv. tolerantieproblemen, bovenmatig gewichtsverlies met name bij pediatrische patiënten) kan de dosis worden verlaagd, of worden verhoogd tot aan de maximale dosis zoals vermeld in Tabel 1. De maximaal verdraagbare dosis is mogelijk lager dan de maximale dagelijkse dosis zoals vermeld in Tabel 1, hetgeen blijkt uit bovenmatig gewichtsverlies, zelfs als de metabole respons incompleet is.

1.2**Voorstel registratiehouder opname GVS**

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor bevestigde aangeboren generaliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven generaliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Lipodystrofie kan niet genezen worden. De huidige behandelingen zijn gericht op het voorkomen of verbeteren van comorbiditeiten die ontstaan als gevolg van lipodystrofie. Een dieet, gecombineerd met lichaamsbeweging, wordt aanbevolen als hoeksteen van de behandeling voor de metabole complicaties van lipodystrofie. Er zijn momenteel geen geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie lipodystrofie.^[2]

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing

2.2 **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**
Metreleptine (Myalepta®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS-cluster.

2.3 **Conclusie plaatsing op lijst 1A**
Op grond van bovenstaande kan metreleptine (Myalepta®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of metreleptine in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van metreleptine bij gegeneraliseerde lipodystrofie wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van metreleptine (Myalepta®), met als eindconclusie:

Metreleptine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat metreleptine een meerwaarde **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** heeft ten opzichte van de standaardbehandeling.

3.2 Beoordeling budgetimpact

Rekening houdend met aannames omtrent de omvang en de gewichtsverdeling van de patiëntenpopulatie en de marktpenetratie, zal opname op lijst 1B van het GVS van metreleptine (Myalepta®) bij gegeneraliseerde lipodystrofie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,8 miljoen.

Er bestaat met name onzekerheid over de gewichtsverdeling van de patiëntenpopulatie en daarmee de benodigde doseringen, over de marktpenetratie en over de definitieve prijzen van metreleptine.

3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Metreleptine (Myalepta®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat metreleptine (Myalepta®) niet onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het GVS. Metreleptine heeft een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Het Zorginstituut adviseert om metreleptine (Myalepta®) op te nemen op bijlage 1B van het GVS.

5 Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics metreleptin. 2018.
2. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4500-11.



Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 16 mei 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021036664
Volgnummer	2021046128
	AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. J. Scheffers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 11

- 1.1 Eerder oordeel 11
- 1.2 Motivatie herbeoordeling 11
- 1.3 Achtergronden 13

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 17

- 2.1 Vraagstelling 17
- 2.2 Zoekstrategie 19
- 2.3 Selectiecriteria 19

3 Resultaten 21

- 3.1 Resultaten literatuursearch 21
- 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 22
- 3.3 Gunstige effecten interventie 25
- 3.4 Ongunstige effecten^[1] 30
- 3.5 Ervaring 31
- 3.6 Toepasbaarheid 31
- 3.7 Gebruiksgemak^[1] 32

4 Eindbeoordeling 35

- 4.1 Bespreking relevante aspecten 35
- 4.2 Eindconclusie 37

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 39

- 5.1 Oud advies 39
- 5.2 Nieuw advies 39

Bijlage 1: Zoekstrategie 41

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 43

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 47

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 49

Bijlage 5: Baseline tabel 51

Bijlage 6: GRADE-evidenceprofiel 53

Literatuur 57

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AET	Adherentie-evaluatietest
AGL	Verworven (acquired) gegeneraliseerde lipodystrofie
ALT	Alanine aminotransferase
APL	Verworven (acquired) partiële lipodystrofie
AST	Asparaat aminotransferase
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body mass index
CFAS	controlled concomitant medication set
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CGL	Congenitale gegeneraliseerde lipodystrofie
CSR	Clinical study report
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
EQ-5D	EuroQol 5-Dimension questionnaire
FAS	Full analysis set
FPL	Familiale partiële lipodystrofie
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GL	Gegeneraliseerde lipodystrofie
HbA1c	Geglyceerd hemoglobine
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus
HR	Hazard ratio
IQR	Interkwartielafstand
ITC	Indirect treatment comparison
LD	Lipodystrofie
LOCF	Last observation carried forward
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
PL	Partiële lipodystrofie
QALY	Quality adjusted life year
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SD	Standaarddeviatie
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
ULN	Upper limit of normal

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (CGL ; of Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (AGL; of Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder. Metreleptine is daarbij vergeleken met de standaardbehandeling op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). In oktober 2019 heeft Zorginstituut Nederland een beoordeling gedaan over metreleptine bij patiënten met lipodystrofie (LD):

- met CGL of AGL bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder; of
- met bevestigde familiale partiële LD (FPL; of Kobberling-syndroom of Dunnigan-syndroom) of verworven (acquired) partiële LD (APL; of Barraquer-Simons-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder bij wie met standaardbehandelingen geen adequate metabole controle werd bereikt.

Hierin stelde het Zorginstituut dat metreleptine, als aanvulling op een dieet in vergelijking met de standaardbehandeling, niet voldeed aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

De registratiehouder van metreleptine heeft een verzoek tot herbeoordeling ingediend voor alleen de sub-indicatie gegeneraliseerde lipodystrofie (GL).

Initiële beoordeling

De registratie van metreleptine was gebaseerd op een observationele, eenarmige, open-label hoofdstudie (N=107, waarvan 66 patiënten met GL) en een ondersteunende open-label studie (N=41, waarvan 9 GL). Aan de hand van deze studies is de initiële beoordeling van metreleptine door het Zorginstituut in 2019 uitgevoerd.

In de hoofdstudie werden in de GL-groep mogelijk klinisch relevante verbeteringen gezien in zowel HbA1c als nuchtere triglyceriden (-2,2% HbA1c; -32,1% triglyceriden). De verbetering in HbA1c was aanzienlijk. Reducties van nuchter plasmagluucose ondersteunden de primaire resultaten. Over het algemeen kwamen de resultaten van de ondersteunende studie overeen met die van de hoofdstudie. Sommige patiënten konden stoppen met het gebruik van insuline, orale antidiabetica, en/of lipidenverlagende medicatie. Er waren weinig data over de effectiviteit van metreleptine op de lange termijn. Bij de patiënten van wie wel langetermijndata beschikbaar waren hield het effect van metreleptine op de verandering van HbA1c, nuchtere triglyceriden, en nuchter plasmagluucose ten opzichte van baseline over de tijd aan.

Wegens het gelimiteerde studieontwerp van de eenarmige studies en het ontbreken van een historische controlegroep, langetermijndata, en data over mortaliteit en kwaliteit van leven concludeerde het Zorginstituut in de initiële beoordeling dat metreleptine voor patiënten met GL een therapeutische minderwaarde had ten opzichte van de standaardbehandeling.

Nieuwe data

Bij gebrek aan direct vergelijkend langetermijnonderzoek is er in 2021 een indirect treatment comparison (ITC) met data uit de hoofdstudie en historische controles gepubliceerd waarin het effect van metreleptine op de overleving wordt geschat. Na correctie voor patiëntkarakteristieken was behandeling met metreleptine in de gehele LD-populatie geassocieerd met een significante verlaging van het sterfterisico. In de GL-subgroep werden er geen significante verschillen in sterfterisico en tijd tot overlijden tussen met metreleptine behandelde en behandelingsnaïeve patiënten gedetecteerd in de Kaplan-Meijeranalyse (log-rank test $p=0,6$) of het Cox proportional hazards model (HR 0,455; 95% BI: 0,150; 1,387; $p=0,166$). Ook is er in 2021 een retrospectieve studie gepubliceerd met data uit de hoofdstudie naar het effect van metreleptine op de kwaliteit van leven. De winst in QALY's na 12 maanden behandeling met metreleptine werd geschat op 0,313 voor GL (van 0,466 tot 0,779). De resultaten van deze studie suggereren dat behandeling met metreleptine het verschil in kwaliteit van leven tussen onbehandelde LD en perfecte gezondheid vermindert. Na behandeling met metreleptine hadden patiënten minder last van hyperfagie, onvermogen om naar werk/school te gaan, pancreatitis, aantasting van de fysieke verschijning, en hyperglykemie. De Nederlandse klinische experts herkennen deze verbetering van de kwaliteit van leven en zien daarnaast in de praktijk dat er verbetering optreedt in de menstruatiecycclus, waardoor een succesvolle zwangerschap mogelijk zou kunnen zijn.

Aangezien dieet en comedatie niet werden geoptimaliseerd vóór het begin van de registratiestudies, was het in de initiële beoordeling onzeker of deze standaardbehandelingen voldoende waren gebruikt in de studiepulatie om hun metabole stoornissen te reguleren. De patiënten met GL die antidiabetica of lipidenverlagende medicatie gebruikten lieten vergelijkbare verlagingen van HbA1c en triglyceriden zien als de gehele populatie: van 8,5% naar 6,6% voor HbA1c; en van 8,6 naar 3,2 mmol/L voor nuchtere triglyceriden. In een post-hoc-analyse van de hoofdstudie uit 2021 werd met behulp van multivariate lineaire regressie de rol van de baselinemedicatie en andere patiëntkarakteristieken op het effect van metreleptine onderzocht. GL-patiënten die bij baseline insuline gebruikten hadden een hogere baseline-HbA1c-waarde en grotere HbA1c-daling na de start van behandeling met metreleptine. Ook hadden GL-patiënten die bij baseline lipidenverlagende medicatie gebruikten hogere mediane baseline nuchtere triglyceridenwaarden en na behandeling met metreleptine een grotere triglyceridendaling. Dit suggereert dat de standaardbehandeling voor deze patiënten niet voldoende effectief was om de ziekte te controleren. Na correctie voor de baselinekarakteristieken zoals ziekte-type, leeftijd, baseline HbA1c-waarden en geslacht bleek baseline insulinegebruik geen significante voorspeller te zijn van HbA1c-verbetering na de start van behandeling met metreleptine. Vergelijkbare resultaten werden gezien voor veranderingen van nuchtere triglyceridenspiegels na 12 maanden; het gebruik van lipidenverlagende medicijnen bij baseline was geen significante voorspeller voor de afname van nuchtere triglyceridenwaarden.

Samengevat is de kwaliteit van het bewijs uit de registratiestudies erg laag wegens de eenarmige studieopzet, de lange inclusieperiode (tot 14 jaar), en het kleine aantal patiënten. Wegens de zeldzaamheid van de aandoening is het echter niet mogelijk om een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie uit te voeren. De ITC met historische controles ondersteunt de bevindingen uit de registratiestudies, maar de studiepulatie is te klein om een significant effect op de mortaliteit bij GL-patiënten aan te tonen.. Wel lijkt metreleptine een positief effect te hebben op de kwaliteit van leven en lijkt het gebruik van medicatie bij baseline geen invloed te hebben op HbA1c-verbetering en afname van nuchtere triglyceridenwaarden. De

klinische experts onderschrijven deze verbetering in kwaliteit van leven bij alle patiënten die in Nederland behandeld worden.

Gezien de zeldzaamheid en ernst van de aandoening is het veiligheidsprofiel acceptabel, hoewel de toediening van metreleptine via een subcutane injectie moeilijk kan zijn bij patiënten met minimaal onderhuids vetweefsel. Dit kan de therapietrouw negatief beïnvloeden, vooral bij patiënten die ook al subcutaan insuline krijgen.

Metreleptine heeft bij GL-patiënten mogelijk een klinisch relevant effect heeft op de surrogaatuitkomstmaten HbA1c en nuchtere triglyceriden. De grootte van dit mogelijke effect op HbA1c is aanzienlijk, namelijk ruim twee keer groter dan de door de beroepsgroep gevalideerde MCID. De kwaliteit van het bewijs is laag, maar bij een uiterst zeldzame ziekte als GL is dit bewijs het hoogst haalbare. De door de beroepsgroep voorgestelde start- en stopcriteria kunnen gebruikt worden om te komen tot een doelmatige inzet van metreleptine ondanks de onzekerheid ten aanzien van de waargenomen uitkomsten in klinische studies. De nieuwe data zijn daarnaast voldoende overtuigend om te kunnen concluderen dat metreleptine een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling.

Metreleptine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat metreleptine een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 16 mei 2022.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

1 Inleiding

1.1 Eerder oordeel

In oktober 2019 heeft Zorginstituut Nederland een beoordeling gedaan over metreleptine bij patiënten met lipodystrofie (LD):

- met aangeboren (congenitale) gegeneraliseerde lipodystrofie (CGL; of Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven (acquired) gegeneraliseerde lipodystrofie (AGL; of Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder; of
- met bevestigde familiale partiële LD (FPL; of Kobberling-syndroom of Dunnigan-syndroom) of verworven (acquired) partiële LD (APL; of Barraquer-Simons-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder bij wie met standaardbehandelingen geen adequate metabole controle werd bereikt.

Hierin stelde het Zorginstituut dat metreleptine, als aanvulling op een dieet in vergelijking met de standaardbehandeling, niet voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Het Zorginstituut achtte dat er onvoldoende gegevens waren om te concluderen dat metreleptine een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling;

- De kwaliteit van bewijsmateriaal was zeer laag vanwege de eenarmige opzet van de klinische studies zonder (historische) controles, met een lange inclusieperiode (tot 14 jaar), en een beperkt aantal patiënten, vooral in de subpopulatie met partiële lipodystrofie (PL).
- De PL-subpopulatie werd post-hoc gedefinieerd en weerspiegelde niet volledig de geregistreerde PL-populatie.
- Dieet en comedaties werden niet geoptimaliseerd vóór het begin van de studies. Het was dus niet duidelijk of deze standaardbehandelingen voldoende waren gebruikt in de studiepopulatie om hun metabole stoornissen te reguleren.
- Er was bezorgdheid over de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen, vooral bij de PL-subpopulatie.
- Het toedienen van metreleptine door middel van subcutane injecties kan lastig zijn in een populatie met minimaal subcutaan vetweefsel. Dit kan een impact hebben op de therapietrouw, vooral bij patiënten die insuline nemen, eveneens subcutaan toegediend.

1.2 Motivatie herbeoordeling

De registratiehouder van metreleptine heeft een verzoek tot herbeoordeling ingediend voor alleen de sub-indicatie gegeneraliseerde lipodystrofie (GL). De registratiehouder draagt een aantal nieuwe publicaties aan. In een aanvullende post-hoc analyse van de registratiestudie wordt de rol van baselinemedicatie en andere co-variabelen op het effect van metreleptine geëvalueerd. In een andere recente publicatie wordt metreleptine in een indirect treatment comparison (ITC) vergeleken met best ondersteunende zorg met behulp van gegevens uit de registratiestudie en historische controles. Ten slotte is een retrospectief onderzoek gepubliceerd waarbij is gekeken naar het effect van metreleptine op de kwaliteit van leven bij patiënten met GL en PL.

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van metreleptine (Myalepta®) bij CGL of AGL, bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam: metreleptine (Myalepta®), poeder voor injectie 3mg, 5,8mg en 11,3mg^[1]

Geregistreerde indicatie: Myalepta® is geïndiceerd als aanvulling bij een dieet als vervangingstherapie om de complicaties van leptinedeficiëntie te behandelen bij patiënten met lipodystrofie:

- met bevestigde aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder;
- met bevestigde familiale partiële lipodystrofie of verworven partiële lipodystrofie (Barraquer-Simons-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder bij wie met standaardbehandelingen geen adequate metabole controle werd bereikt.^[1]

Claim van de registratiehouder: De toevoeging van metreleptine aan de standaardbehandeling heeft een therapeutische meerwaarde t.o.v. alleen de standaardbehandeling voor de behandeling van gegeneraliseerde lipodystrofie.

Doseringsadvies: De aanbevolen dagelijkse dosis metreleptine is gebaseerd op het lichaamsgewicht, volgens Tabel 1.

Om ervoor te zorgen dat patiënten en verzorgers de juiste, te injecteren dosis begrijpen, moet de voorschrijver zowel de betreffende dosis in milligram als het volume in milliliter voorschrijven. De onderstaande richtlijnen voor dosisberekening en dosisaanpassing moeten worden opgevolgd om medicatiefouten (waaronder overdosering) te voorkomen. Het verdient aanbeveling de zelfinjectietechniek van de patiënt tijdens het gebruik van Myalepta® elke 6 maanden te controleren.

Bij het berekenen van de dosis moet altijd het feitelijke lichaamsgewicht aan het begin van de behandeling worden gebruikt.

Tabel 1 Aanbevolen dosis metreleptine

Gewicht in de uitgangssituatie	Dagelijkse dosis bij aanvang (injectievolume)	Dosisaanpassingen (injectievolume)	Maximale dagelijkse dosis (injectievolume)
Mannen en vrouwen ≤ 40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
Mannen > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) tot 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Vrouwen > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) tot 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

Dosisaanpassingen

Op basis van klinische respons (bijv. inadequate metabole controle) of andere overwegingen (bijv. tolerantieproblemen, bovenmatig gewichtsverlies met name bij pediatrische patiënten) kan de dosis worden verlaagd, of worden verhoogd tot aan de maximale dosis zoals vermeld in Tabel 1. De maximaal verdraagbare dosis is mogelijk lager dan de maximale dagelijkse dosis zoals vermeld in Tabel 1, hetgeen blijkt uit bovenmatig gewichtsverlies, zelfs als de metabole respons incompleet is.

Samenstelling: Poeder voor injectie 3mg, 5,8mg en 11,3mg ^[1]
Werkingsmechanisme: Metreleptine bootst de fysiologische effecten van leptine na door het binden aan en activeren van de humane leptinereceptor, die deel uitmaakt van de klasse-I-cytokinereceptoren die signalen verzenden via de JAK/STAT-transductieroute.
Enkel de metabole effecten van metreleptine zijn onderzocht. Er worden geen effecten op de distributie van subcutaan vet verwacht.
Bijzonderheden: De registratiehouder heeft in 2019 een vergoedingsaanvraag ingediend voor de beide indicaties waarvoor metreleptine geregistreerd is. De beoordeling van dit weesgeneesmiddel maakte deel uit van een gezamenlijke beoordeling in het kader van het Beneluxa-project. De inhoudelijke beoordeling is tot stand gekomen door een samenwerking tussen Zorginstituut Nederland en het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) van België. Door onvoldoende gegevens is geconcludeerd dat metreleptine geen toegevoegde waarde ('een therapeutische minderwaarde') had ten opzichte van de standaardbehandeling. Op grond hiervan is metreleptine niet geplaatst op bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering.

1.3 Achtergronden

1.3.1

Aandoening

LD-syndromen zijn uiterst zeldzame genetische of verworven klinisch heterogene aandoeningen die worden gekenmerkt door selectief maar variabel verlies van voornamelijk onderhuids vetweefsel^[1]. Dit verlies kan leiden tot een afgenomen leptine-afgifte en hypoleptinemie, in tegenstelling tot patiënten met obesitas, waar sprake is van een toegenomen leptine-afgifte^[2]. De leptinedeficiëntie die wordt waargenomen bij patiënten met LD kan resulteren in een aanzienlijke vermindering van het vermogen om honger en het energiemetabolisme te reguleren, alsook in een disfunctie van het glucose- en vetmetabolisme^[1].

LD-syndromen worden ingedeeld naar etiologie (genetisch of verworven) en naar de verdeling van het onderhuidse vetweefsel; gegeneraliseerd (komt voor over het hele lichaam) of partieel (beperkt tot specifieke anatomische locaties). Dit leidt tot 4 hoofdcategorieën: CGL, AGL, FPL en APL.^[3]

De enige manier waarop het subtype LD diagnostisch bepaald kan worden is met de identificatie van een genetische mutatie. Zonder deze bepaling wordt het subtype vastgesteld door de leeftijd bij aanvang (over het algemeen eerder bij gegeneraliseerd dan bij partieel; en over het algemeen eerder bij congenitaal/familiaal dan bij verworven), patiëntpresentatie (vetverlies is gelijk verdeeld bij gegeneraliseerd dan bij partieel), en bijkomende variabelen (auto-immunziekten komen vaker voor bij de verworven dan bij de aangeboren variant).^[1]

1.3.2

Symptomen en ernst

GL gaat gepaard met toegenomen morbiditeit en mortaliteit en een verminderde kwaliteit van leven^[1]. Een tekort aan vetweefsel kan leiden tot ectopische opslag van vet in de lever, spieren, en andere organen. Dit kan insulineresistentie veroorzaken, wat weer kan leiden tot diabetes, hypertriglyceridemie, polycysteus ovariumsyndroom (PCOS), en niet-alcoholische leververvetting (NAFLD). Hypertriglyceridemie kan patiënten vatbaar maken voor ernstige aandoeningen als

pancreatitis. Naast acute pancreatitis kunnen onder andere hartaandoeningen, leveraandoeningen, nierfalen, en sepsis oorzaken zijn voor sterfte bij LD.^[4] De levensduur van patiënten met CGL (Berardinelli-Seip-syndroom) kan met meer dan 30 jaar verkort zijn. De meeste jonge patiënten overlijden aan leverziekte en infectie^[5]. Patiënten met LD zijn vaak hyperfagisch door leptinedeficiëntie, vooral bij de gegeneraliseerde variant. Dieetbeperkingen zijn moeilijk te bereiken.^[4]

Gegeneraliseerde LD wordt gekenmerkt door een bijna gehele afwezigheid van lichaamsvet en specifiek bij patiënten met CGL door algehele gespierdheid.

CGL is een autosomaal recessieve aandoening met een bijna volledige afwezigheid van vet vanaf de geboorte of in de kindertijd waarvoor meerdere genetische oorzaken zijn geïdentificeerd. Metabole complicaties zijn frequent en kunnen ernstig zijn. Ook kunnen patiënten zich presenteren met cardiomyopathie of ritmestoornissen.^[4]

AGL komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (vrouw:man, 3:1) en verschijnt gewoonlijk voor de adolescentie (maar kan zich op elk moment in het leven ontwikkelen) met progressief vetverlies. AGL gaat vaak gepaard met auto-immuunziekten en net als bij CGL zijn metabole complicaties frequent en kunnen ze ernstig zijn.^[4]

1.3.3 *Prevalentie en incidentie*

Er is een gebrek aan gepubliceerde gegevens over de incidentie en prevalentie van LD en de diverse subgroepen van LD.

Eén studie met data uit databases met elektronische medische dossiers uit Duitsland en het Verenigd Koninkrijk is uitgevoerd naar de prevalentie van LD. De GL-prevalentie werd geschat op 0,23-0,9 gevallen/miljoen.^[6]

Extrapolatie naar Nederland (17,6 miljoen inwoners) levert ongeveer 4-16 GL-patiënten op. Een recente analyse van de patiëntenpopulatie van twee Nederlandse lipodystrofie-experts (dr I.M. Jazet, LUMC; en dr. J. Rutten, RadboudUMC) identificeerde 7 patiënten met GL die behandeld worden in het LUMC en 1 in het RadboudUMC. Beide experts stellen dat het zeer waarschijnlijk is dat de meerderheid van de Nederlandse GL-patiënten in hun centra wordt behandeld.

1.3.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Er zijn geen Nederlandse richtlijnen voor de behandeling van LD. In 2016 is echter een internationale richtlijn gepubliceerd^[4].

LD kan niet genezen worden. De huidige behandelingen zijn gericht op het voorkomen of verbeteren van comorbiditeiten die ontstaan als gevolg van LD. Een dieet, gecombineerd met lichaamsbeweging, wordt aanbevolen als hoeksteen van de behandeling voor de metabole complicaties van LD. Te inspannende beweging moet weer worden vermeden door patiënten met cardiomyopathie, ernstige hepatosplenomegalie, en lytische botlaesies.

In de internationale richtlijn wordt metreleptine, met dieet, aanbevolen als eerstelijnsbehandeling voor metabole en endocriene afwijkingen bij GL. Verder kan het overwogen worden voor de preventie van deze comorbiditeiten bij kinderen.^[4]

De in de richtlijn aanbevolen aanvullende behandelingen voor de specifieke comorbiditeiten van LD zijn vermeld in Tabel 2^[4]. De nationale behandelingsrichtlijnen voor diabetes (en andere metabole aandoeningen) kunnen

afwijken van deze internationale richtlijn.

Tabel 2. Behandeling van specifieke comorbiditeiten bij LD-patiënten

Aandoening die het gevolg is van LD	Beleid
Diabetes	<p>Metformine is een eerstelijnsmiddel voor diabetes en insulineresistentie.</p> <p>Insuline is effectief bij hyperglykemie. Bij patiënten kunnen geconcentreerde preparaten en hoge doses nodig zijn.</p> <p>Thiazolidinedionen kunnen de metabole complicaties bij PL verbeteren, maar mogen alleen met voorzichtigheid worden gebruikt bij GL.</p>
Dyslipidemie	<p>Statines moeten gelijktijdig worden gebruikt met aanpassing van de leefstijl (rekening houdende met leeftijd, reproductieve status en tolerantie).</p> <p>Fibraten en/of omega-3-vetzuren met lange keten moeten worden gebruikt bij triglyceriden >5,65 mmol/L en kunnen worden overwogen bij triglyceriden >2,26 mmol/L.</p>
Hoge bloeddruk	<p>Angiotensine-converterende enzymremmers of angiotensine-receptorblokkers zijn eerstelijnsbehandelingen voor hoge bloeddruk bij patiënten met diabetes.</p>
Leverziekte	<p>Bij NAFLD die geen verband houdt met LD zijn dieet en lichaamsbeweging eerstelijnsbehandelingen, en onder de farmacologische behandelingen hebben vitamine E (bij kinderen en volwassenen) en pioglitazon (bij volwassenen) het meest consistente voordeel op basis van leverhistopathologie aangetoond. Deze behandelingen zijn echter niet onderzocht bij patiënten met LD en zijn niet goedgekeurd voor NAFLD.</p>
Fysieke kenmerken/Fysieke verschijning	<p>Patiënten moeten zo nodig worden doorverwezen naar een deskundige op het gebied van de geestelijke gezondheidszorg en/of plastisch chirurg.</p>
<p>Afkortingen: GL, gegeneraliseerde lipodystrofie; LD, lipodystrofie; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; PL, partiële lipodystrofie</p>	

De richtlijn is gepubliceerd vóór de markttoelating van metreleptine in Europa. In de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van metreleptine staat dat "enkel de metabole effecten van metreleptine zijn onderzocht. Er worden geen effecten op de distributie van subcutaan vet verwacht."^[1] Dit betekent dat metreleptine geen cosmetische effecten heeft.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van metreleptine (Myalepta®) bij aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder vergeleken met de standaardbehandeling?

2.1.1 PICO

Tabel 3. PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder met aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom)
Interventie	Metreleptine toegevoegd aan de best ondersteunende zorg
Controle-interventie	Best ondersteunende zorg
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> -De meest relevante uitkomstmaten voor LD zijn mortaliteit en macro- en microvasculaire complicaties door diabetes/metabole ontregeling. Aangezien dit langetermijnuitkomstmaten zijn, worden surrogaatuitkomsten van metabole ontregeling zoals HbA1c en triglyceriden ook als acceptabel beschouwd. - Veiligheid - Kwaliteit van leven <p>Hyperfagie, niet-alcoholische steatohepatitis, effecten op groei en pubertijd, en andere uitkomstmaten van LD zijn gerelateerd aan metabole ontregeling en/of kwaliteit van leven en worden dus niet afzonderlijk genoemd.</p>
Relevante follow-up duur	Een follow-upduur van meerdere jaren is gewenst om een effect te zien op mortaliteit en macro- en microvasculaire complicaties. Een follow-upduur van tenminste één jaar wordt als acceptabel gezien om kortetermijneffecten te meten met surrogaatuitkomsten van metabole ontregeling.
Studiedesign	De voorkeur gaat uit naar een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische studie. Gezien de zeldzaamheid van de aandoening kunnen indirecte vergelijkingen of niet-vergelijkende studies dienen als ondersteunend bewijs.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Algehele overleving/mortaliteit

Aangezien metabole complicaties vaak voorkomen bij patiënten met lipodystrofie is algehele overleving een cruciale uitkomstmaat. Het is niet te verwachten dat mogelijke effecten op mortaliteit meetbaar zijn in kortetermijnstudies. Om mortaliteitsdata te verzamelen zijn langetermijn (registratie) studies nodig.

Klinische relevantiegrens: In de literatuur wordt geen klinische relevantiegrens genoemd voor de mortaliteit bij GL.

Macro- en microvasculaire complicaties

Macrovasculaire complicaties (coronaire hartziekten, cerebrovasculaire ziekten, en perifere vaatziekten) en microvasculaire complicaties (retinopathie, nefropathie, en neuropathie) van metabole ontregeling zijn ook cruciale uitkomstmaten op de lange termijn. Aangezien diabetes en hypertriglyceridemie de primaire metabole afwijkingen zijn bij patiënten met LD worden HbA1c en triglyceriden als acceptabele surrogaatuitkomsten beschouwd. Deze surrogaatuitkomsten worden door de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van de European Medicines Agency (EMA) als klinisch relevant gezien door de rol van metabole afwijkingen bij morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met LD. Nuchtere glucosespiegels zijn te meten in een kortere periode en kunnen ondersteunend zijn. Hoewel deze surrogaatparameters worden gebruikt bij diabetes en hart- en vaatziekten is hun exacte voorspellende waarde bij LD niet gevalideerd.

HbA1c-normaalwaarden bij mensen zonder diabetes liggen tussen 4-6%. Een HbA1c-waarde van >7% wordt geassocieerd met lange termijncomplicaties van diabetes. Een nuchter triglyceriden <1,7 mmol/l is normaal, waarden tussen 2,0 en 6,0 mmol/l worden gezien als licht tot matig verhoogd. Sterk verhoogde waarden >11,3 mmol/l zijn geassocieerd met een verhoogd risico op pancreatitis. Normaalwaarden voor nuchtere glucosespiegels liggen tussen 4,4-6,4 mmol/l.^[7]

Klinische relevantiegrens: In de SmPC van metreleptine wordt een minimale klinische respons om de dosis te verhogen gedefinieerd als een HbA1c-verlaging van 0,5% en/of een vermindering van 25% van de insulinebehoefte, en/of een triglyceridenverlaging van 15%. Er is echter geen duidelijk minimaal klinisch relevant verschil (MCID) gedefinieerd en gevalideerd voor HbA1c en triglyceriden. Volgens de EMA-richtlijn over klinisch onderzoek naar geneesmiddelen voor de behandeling of preventie van diabetes uit 2018 kan zelfs een schijnbaar kleine verlaging van HbA1c klinisch relevant zijn voor de risicovermindering van diabetescomplicaties^[8]. Effecten moeten echter worden beoordeeld in relatie tot de baselinewaarden. In de registratiestudies werden patiënten als 'responders' op metreleptine beschouwd als zij $\geq 1\%$ verlaging van HbA1c ondervonden. Deze waarde wordt ondersteund door een klinische expert (LUMC). Wegens de duidelijke relatie tussen complicaties van diabetes en HbA1c kan een HbA1c-verlaging van $\geq 1\%$ beschouwd worden als een klinisch relevante ondergrens bij patiënten met LD. De registratiestudies hielden een triglyceridenvermindering van $\geq 30\%$ aan, hoewel er geen data zijn die deze vermindering als klinisch relevant ondersteunen.

Kwaliteit van leven

Aangezien de kwaliteit van leven van patiënten met LD op veel verschillende manieren kan zijn verminderd, wordt de verbetering van de kwaliteit van leven als een belangrijke uitkomstmaat beschouwd. Er zijn echter geen specifieke schalen ontwikkeld en gevalideerd om de kwaliteit van leven bij patiënten met LD te meten. Om deze reden zijn meer generieke schalen om de kwaliteit van leven te meten, zoals bijvoorbeeld de EuroQol 5-Dimension questionnaire (EQ-5D), acceptabel.

Klinische relevantiegrens: In de literatuur wordt geen klinische relevantiegrens genoemd voor de kwaliteit van leven bij GL.

Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten

Het aantal ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling wordt als

een cruciale uitkomstmaat beschouwd. Daarnaast wordt er een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en van de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij de behandeling met metreleptine en bij de vergelijkende behandeling.

Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een MCID ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) zijn de default grenswaarden 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in januari 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over metreleptine bij GL. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de EMA.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Klinische studies waarin de effectiviteit van metreleptine bij patiënten met GL op mortaliteit, macro- en microvasculaire complicaties, en/of kwaliteit van leven wordt onderzocht
2. Klinische studies waarin de bijwerkingen van metreleptine bij de behandeling van patiënten met GL worden onderzocht
3. Engelstalige artikelen

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

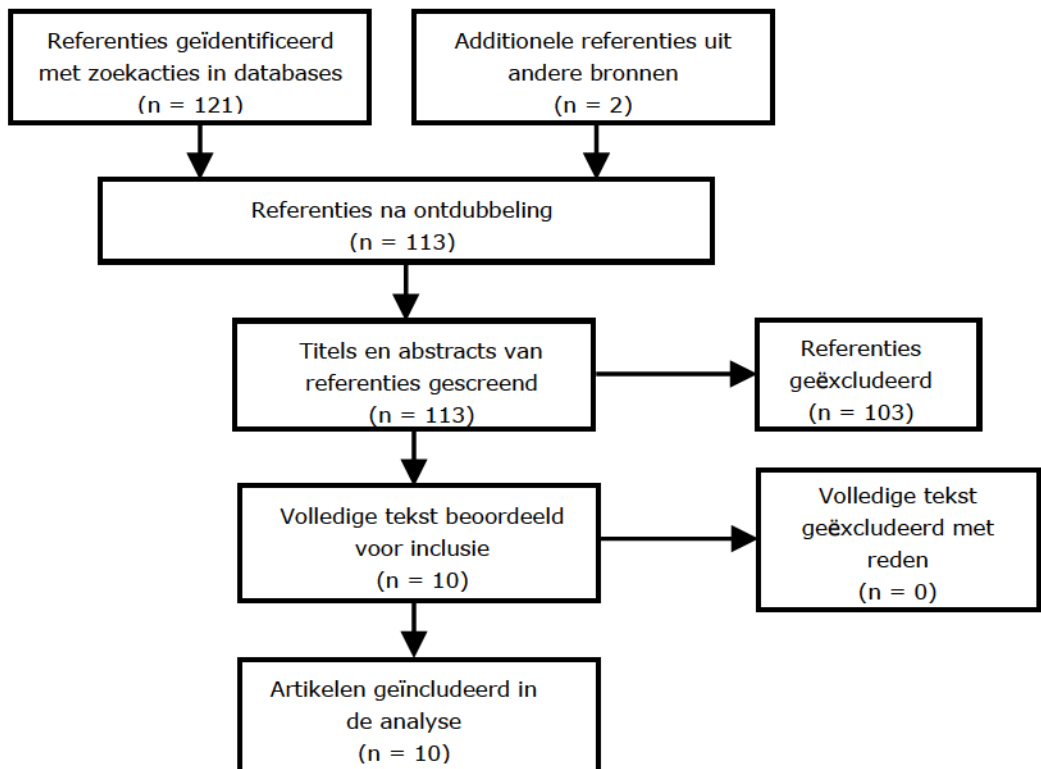
1. Case reports
2. Congresbijdragen

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 122 referenties, waarvan 13 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in Bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 4.

Vier relevante klinische studies zijn geïdentificeerd; de eenarmige studies NIH 991265/20010796 en FHA101, die beide zijn gebruikt voor de registratie van metreleptine, en twee studies van Cook et al.; een gematchte cohortanalyse met historische controles^[9], en een retrospectieve studie naar het effect van metreleptine op de kwaliteit van leven^[10]. De eenarmige registratiestudies zijn gebruikt bij de initiële beoordeling in 2019, de publicaties van Cook et al. zijn na de beoordeling gepubliceerd en worden nu voor het eerst meegenomen. Bij de literatuursearch werden geen gerandomiseerde gecontroleerde studies RCT's gevonden. De registratiehouder heeft de clinical study reports (CSR's) van studie NIH 991265/20010796 en studie FHA101 verstrekt om de gepubliceerde data te ondersteunen.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

3.2.1

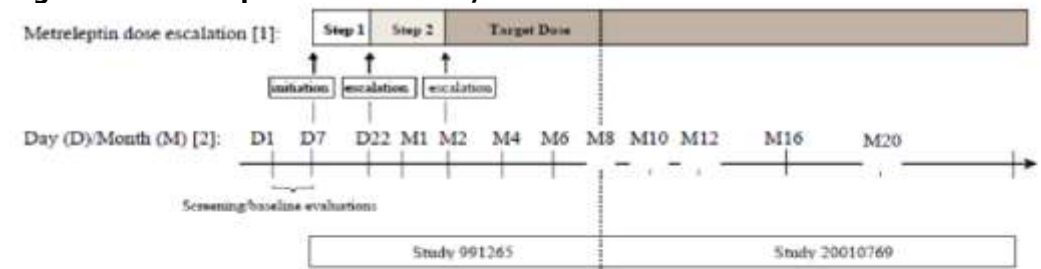
Studieontwerp

[NIH 991265/20010796](#)^[1, 11]

Studie NIH 991265 was een open-label eenarmige pilotstudie waarin de veiligheid en effectiviteit van kortetermijnvervanging van leptine (tot 8 maanden) onderzocht werd. Studie 20010796 volgde op deze pilotstudie. Zowel patiënten uit de pilotstudie als nieuwe patiënten werden geïncludeerd. NIH 991265 en 20010796 worden in dit rapport als één studie beschouwd. Inclusie liep van 2000 tot 2014. Het huidige CSR bevat alle beschikbare gegevens van de definitieve geïntegreerde analyse van alle 107 patiënten in deze periode, waarvan 66 patiënten met GL.

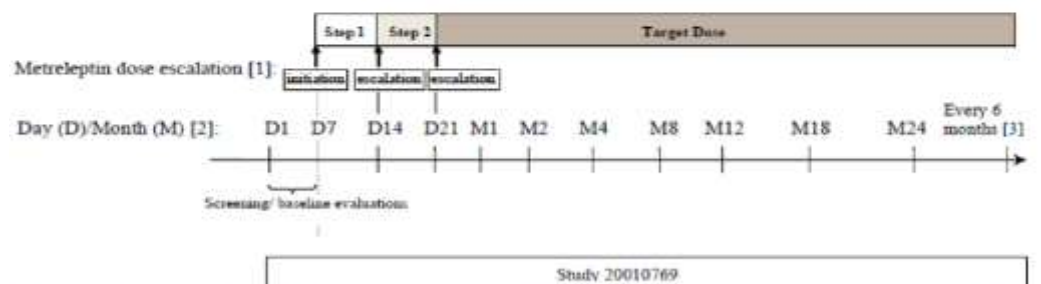
In Figuur 1 is een weergave te zien van de studieopzet van studies NIH 991265 en 20010796.

Figuur 1. Studieopzet NIH 991265/20010796^[1]



[1] Metreleptin target dose for each patient was achieved via a 2-step dose escalation.

[2] Following the first dose on Day 7, patients were observed as inpatients for at least 48 hours. Patients were not required to visit the site on Day 22.



[1] Metreleptin target dose for each patient was initially achieved via a 2-step dose escalation. As knowledge was gained, patients who initiated later started at higher doses and required minimal to no dose escalation.

[2] Following the first dose on Day 7, patients were observed as inpatients for at least 48 hours. Patients were not required to visit the site on Day 14 or Day 21.

Alle patiënten ontvingen subcutane metreleptine-injecties in een tot twee doses per dag. De begintherapie was afhankelijk van gewicht, leeftijd, en geslacht en doses werden aangepast naarmate meer bekend werd over de effectiviteit en veiligheid van metreleptine. Doses in NIH 991265 varieerden tussen 0,01 en 0,08 mg/kg/dag, in de vervolgstudie NIH 20010796 was dit verhoogd naar 0,06 tot 0,24 mg/kg/dag. Antihyperglykemische en lipidenverlagende behandelingen werden aangepast indien klinisch geïndiceerd.

De co-primaire effectiviteitseindpunten van de studie waren:

- Feitelijke verandering in HbA1c ten opzichte van baseline na 12 maanden
- Procentuele verandering van nuchtere serumtriglyceriden ten opzichte van baseline na 12 maanden.

Belangrijke secundaire effectiviteitseindpunten waren:

- Percentage patiënten die een feitelijke daling bereikten van:
 - $\geq 1\%$ daling van HbA1c of $\geq 30\%$ daling van nuchtere serumtriglyceriden ten opzichte van baseline na 12 maanden
 - $\geq 1,5\%$ daling van HbA1c of $\geq 35\%$ daling van nuchtere serumtriglyceriden ten opzichte van baseline na 12 maanden
 - $\geq 2\%$ daling van HbA1c of $\geq 40\%$ daling van nuchtere serumtriglyceriden ten opzichte van baseline na 12 maanden
- Feitelijke en procentuele verandering van nuchtere plasmaglucosewaarden ten opzichte van baseline na 12 maanden.

Alle patiënten die ten minste één dosis metreleptine kregen, bij wie een baselinewaarde werd bepaald van minimaal één van de primaire effectiviteitseindpunten, en die ten minste één bezoek na baseline hadden, waren onderdeel van de analyseset (N=62).

FHA101

De ondersteunende FHA101-studie was een open-label, eenarmige, expanded access studie met patiënten met LD en diabetes mellitus en/of hypertriglyceridemie. In totaal werden 41 patiënten geïnccludeerd in de studie, waaronder 9 patiënten met GL.

De dosering was afhankelijk van lichaamsgewicht. Er werd gestart met toediening van subcutaan metreleptine in een tweemaal daagse dosering van 0,02 mg/kg gedurende één week, gevolgd door tweemaal daags 0,04 mg/kg gedurende de rest van de studie. Op basis van de klinische respons van de patiënt waren dosisaanpassingen toegestaan. Indien er geen verbeteringen in de metabole parameters optraden kon opgetitreerd worden tot 0,08 mg/kg tweemaal daags. Een verlaging van de dosering was toegestaan als er een probleem was met de verdraagbaarheid. Indien de metabole parameters na een jaar behandeling gestabiliseerd waren mocht de doseringsfrequentie gewijzigd worden naar eenmaal daags.

De primaire en secundaire effectiviteitseindpunten in FHA101 waren hetzelfde als die in NIH 991265/20010796.

Cook, Ali 2021^[9]

Cook et al. hebben in 2021 een ITC gepubliceerd met als doel het effect van metreleptine op de overleving te schatten bij patiënten met GL en partiële lipodystrofie (PL). Demografische en klinische kenmerken werden gebruikt om met metreleptine behandelde en metreleptine-naïeve patiënten met elkaar te vergelijken. Verschillen in mortaliteitsrisico werden geschat tussen gematchte cohorten van met metreleptine behandelde patiënten (N=103, uit de NIH-studie) en metreleptine-naïeve patiënten (N=103) met behulp van Cox-regressie. Ook na matching kwamen sommige metabole en orgaanafwijkingen vaker voor in de met metreleptine behandelde groep als gevolg van bias richting de behandeling van ernstiger aangedane patiënten.

Cook, Adamski 2021^[10]

In 2021 is een retrospectieve studie gepubliceerd naar het effect van metreleptine op de kwaliteit van leven bij patiënten met GL en PL^[10]. Er werd gebruik gemaakt van dossierdata van een cohort patiënten uit de NIH-studie (N=112, 69 GL-patiënten en 44 PL-patiënten). Daarnaast werd een *discrete choice* experiment

uitgevoerd in 6 landen om de impact van de ziektekenmerken van lipodystrofie op de kwaliteit van leven te kwantificeren. De resulterende afnames in utiliteit werden gebruikt om de impact van veranderingen in ziektekenmerken op de QALY's te kunnen schatten.

3.2.2

Studiepopulatie

De belangrijkste inclusiecriteria van de NIH-studie zijn weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4. Belangrijkste inclusiecriteria NIH 991265/20010796

NIH 991265	NIH 20010796
Leeftijd >5 jaar met klinisch significante LD	Leeftijd ≥6 maanden met klinisch significante LD
Circulerend leptine ≤8,0 ng/mL (vrouwen) en ≤6,0 ng/mL (mannen)	Circulerend leptine ≤12,0 ng/mL (vrouwen), ≤8,0 ng/mL (mannen) en <6 ng/mL (kinderen van 6 maanden tot 5 jaar)
Aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende metabole afwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Nuchtere insulineconcentratie >30 µU/mL • Nuchtere triglyceridenconcentratie >200 mg/dl (>2,26 mmol/L) 	Aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende metabole afwijkingen: <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Nuchtere insulineconcentratie >30 µU/mL • Nuchtere triglyceridenconcentratie >200 mg/dL (>2,26 mmol/L), of postprandiaal verhoogde triglyceridenconcentratie >500 mg/dL (>5,65 mmol/L) wanneer nuchter zijn niet klinisch geïndiceerd is (bijv. bij zuigelingen)

De meest belangrijke exclusiecriteria waren:

- Zwangere vrouwen, vrouwen van vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptiemethode gebruikten, en vrouwen die borstvoeding gaven of nog lacteerden binnen 6 weken na het beëindigen van de borstvoeding;
- Vastgestelde infectieuze leverziekte (in studie NIH 99165, bekende leverziekte door andere oorzaken dan niet-alcoholische leververvetting)
- Vastgestelde humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-infectie

In studie FHA101 werden patiënten van ≥5 jaar met door een arts vastgestelde LD met diabetes mellitus en/of hypertriglyceridemie met triglyceriden >200 mg/dl geïnccludeerd. De belangrijkste exclusiecriteria komen overeen met die van de NIH-studie.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

3.2.3

Discussie studiekenmerken

Gezien de zeldzaamheid van de ziekte en het gebrek aan behandelopties specifiek voor LD werd het open-label eenarmige studieontwerp van beide studies geschikt bevonden door de CHMP. Aangezien de effectiviteitseindpunten geëvalueerd konden worden aan de hand van objectieve metingen (waaronder HbA1c, triglyceriden, en nuchtere glucosewaarden) stelde de CHMP dat de behandel-effecten op passende

wijze geëvalueerd konden worden met een eenarmige baseline-gecontroleerde studie.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (Bijlage 6). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

Initiële beoordeling

De data over de verlaging van HbA1c, nuchtere triglyceriden, en nuchter plasmagluucose zijn meegenomen in de vorige beoordeling van metreleptine en worden hier nogmaals kort beschreven.

HbA1c

Tabel 5 geeft een overzicht van de HbA1c-uitkomsten in studie NIH 991265/20010769 en studie FHA101 in de GL-groep. In NIH 991265/20010769 was de feitelijke gemiddelde HbA1c-verandering bij GL-patiënten van baseline tot maand 12/last observation carried forward (LOCF) 2,2% (95% BI: -2,7; -1,6; $p < 0,001$). De gemiddelde HbA1c-waarde na 12 maanden was 6,4%. Zoals eerder genoemd liggen HbA1c-normaalwaarden bij mensen zonder diabetes tussen de 4-6%. Een HbA1c-waarde van $>7\%$ wordt geassocieerd met langetermijncomplicaties van diabetes.

In studie FHA101 was een gemiddelde daling te zien in HbA1c-waarden in maand 12 t.o.v. baseline van 1,2%. Dit verschil was niet statistisch significant (95% BI: -4,3; 2,0; $p = 0,360$). Vergeleken met NIH 991265/20010769 waren de baseline HbA1c-waarden in FHA101 lager.

Tabel 5. HbA1c-uitkomsten studie NIH 991265/20010769 en studie FHA101 in de GL-groep

		NIH 991265/20010769	FHA101
Baseline	N	62	9
	Gem. HbA1c % (SD)	8,6 (2,33)	7,7 (1,99)
Maand 12, LOCF	N	59	5
	Gem. HbA1c % (SD)	6,4 (1,68)	6,2 (1,96)
Feitelijke verandering t.o.v. baseline	N	59	
	Gem. feitelijke verandering % (SD)	-2,2 (2,15)	-1,2 (2,53)
	[95% BI]	[-2,7; -1,6]	[-4,3; 2,0]
	p-waarde (gepaarde t- toetsen)	$<0,001$	0,360

BI, betrouwbaarheidsinterval; GL, gegeneraliseerde lipodystrofie; HbA1c, geglyceerd hemoglobine; LOCF, last observation carried forward; SD, standaarddeviatie

GRADE-conclusie op basis van NIH: Metreleptine heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een aanzienlijk klinisch relevant effect op de HbA1c-verlaging. Lage kwaliteit van bewijs wegens een groot effect, maar zeer ernstig risico op bias, indirect bewijs, en onnauwkeurigheid.

GRADE-conclusie op basis van FHA101: Het effect van metreleptine op de HbA1c-verlaging is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Zeer lage kwaliteit van bewijs wegens een zeer ernstig risico op bias, indirect bewijs, en onnauwkeurigheid.

Nuchtere triglyceriden

Tabel 6 geeft een overzicht van de uitkomsten van de nuchtere triglyceriden in studie NIH 991265/20010769 en studie FHA101 in de GL-groep. De gemiddelde procentuele daling in nuchtere triglyceridenwaarden bij GL-patiënten van baseline tot maand 12/LOCF in NIH 991265/20010769 was 32,1% (95% BI: -51,1; -13,2; p=0,001). Na 12 maanden was de gemiddelde nuchtere triglyceridenwaarde 4,5%. Een nuchter triglyceriden <1,7 mmol/l is normaal, waarden tussen 2,0 en 6,0 mmol/l worden gezien als licht tot matig verhoogd. Sterk verhoogde waarden >11,3 mmol/l zijn geassocieerd met een verhoogd risico op pancreatitis.

In studie FHA101 was een gemiddelde procentuele daling te zien in triglyceriden na 12 maanden/LOCF ten opzichte van baseline van 26,9%. Dit verschil was niet statistisch significant.

Tabel 6. Uitkomsten nuchtere triglyceriden studie NIH 991265/20010769 en studie FHA101 in de GL-groep

		NIH 991265/20010769	FHA101
Baseline	N	61	8
	Gem. nuchtere TG mmol/L (SD)	14,7 (25,66)	19,9 (40,90)
Maand 12, LOCF	N	58	6
	Gem. nuchtere TG mmol/L (SD)	4,5 (6,10)	7,6 (11,10)
Feitelijke verandering t.o.v. baseline	N	57	5
	Gem. procentuele verandering op patiëntniveau t.o.v. baseline % (SD)	-32,1 (71,28)	-26,9 (78,32)
	[95% BI]	[-51,1; -13,2]	[-124,1; 70,4]
	p-waarde (gepaarde t-toetsen)	0,001	0,486

BI, betrouwbaarheidsinterval; GL, gegeneraliseerde lipodystrofie; LOCF, last observation carried forward; SD, standaarddeviatie; TG, triglyceriden

GRADE-conclusie op basis van NIH: Metreleptine heeft mogelijk (bewijs van zeer lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op de daling van nuchtere triglyceridenwaarden. Zeer lage kwaliteit van bewijs wegens een zeer ernstig risico op bias, indirect bewijs, en onnauwkeurigheid.

GRADE-conclusie op basis van FHA101: Het effect van metreleptine op de daling van nuchtere triglyceridenwaarden is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Zeer lage kwaliteit van bewijs wegens een zeer ernstig risico op bias, indirect bewijs, en onnauwkeurigheid.

Nuchter plasmagluucose

In studie NIH 991265/20010769 is de gemiddelde feitelijke verandering van de nuchtere glucosewaarden na 12 maanden bij patiënten met GL -3,0 mmol/L (95% BI: -4,2; -1,7; $p < 0,001$) en de gemiddelde procentuele verandering -19,7% (95% BI: -29,4; -10,0; $p < 0,001$). Deze statistisch significante vermindering ondersteunt de bevindingen over de primaire uitkomstmaten. De daling van de nuchtere glucosewaarden na 12 maanden in studie FHA101 is echter niet statistisch significant.

Reductiedoel HbA1c of triglyceriden

In studie NIH 991265/20010769 bereikte 79,7% van de patiënten met GL na 12 maanden een HbA1c-daling van $\geq 1\%$ of een nuchtere triglyceridendaling van $\geq 30\%$. 74,6% van de GL-groep bereikte een daling van respectievelijk $\geq 1,5\%$ of $\geq 35\%$, en 66,1% een daling van $\geq 2\%$ of $\geq 40\%$. In de ondersteunende studie FHA101 bereikten 3 van de 6 patiënten deze dalingen na 12 maanden.

Nieuwe data

Sinds de initiële beoordeling in 2019 is er een tweetal studies van Cook et al. gepubliceerd met data over het effect van metreleptine op de mortaliteit en kwaliteit van leven van patiënten met LD^[10, 9]. Deze nieuwe data worden hier besproken.

Algehele overleving/mortaliteit

Er zijn geen data beschikbaar uit de registratiestudies over het effect van metreleptine op de mortaliteit bij patiënten met GL.

In de ITC van Cook, Ali et al. waren er in het cohort dat behandeld was met metreleptine 11 sterfgevallen onder patiënten met GL, in het metreleptine-naïeve cohort waren dit er 9. De meest voorkomende doodsoorzaken, zoals gerapporteerd in de patiëntendossiers, waren hart-, lever- en/of nierziekte, of infecties. Een Kaplan-Meier-analyse liet geen statistisch significant verschil zien in tijd tot overlijden tussen de twee cohorten. Resultaten van een Cox proportional hazards model laten echter zien dat na correctie voor andere patiëntkarakteristieken (lipodystrofiediagnose, geboortjaar, triglyceridegehalten, verhoogd HbA1c, ≥ 1 episode van pancreatitis, en de aanwezigheid van waargenomen afwijkingen van het hart of de nieren) behandeling met metreleptine geassocieerd was met een verlaging van het sterfterisico van 65% (hazard ratio (HR) 0,348; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,134; 0,900; $p = 0,029$). Er werden geen significante verschillen in sterfterisico en tijd tot overlijden tussen de twee cohorten in de GL-subgroep gedetecteerd in de Kaplan-Meijeranalyse (log-rank test $p = 0,6$) of Cox proportional hazards model (HR 0,455; 95% BI: 0,150; 1,387; $p = 0,166$). De mediane observatieduur was 4,6 jaar (interkwartielafstand (IQR) 2,2; 9,5) in het totale cohort en 5,5 jaar (IQR 2,5-10,5) in de GL-subgroep.

GRADE-conclusie: Het effect van metreleptine op de mortaliteit ten opzichte van de standaardbehandeling is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Zeer lage kwaliteit van bewijs wegens een zeer ernstig risico op bias, indirect bewijs, en onnauwkeurigheid.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven was geen uitkomstmaat in de registratiestudies.

In de retrospectieve studie van Cook, Adamski et al. ondervonden de patiënten naast metabole stoornissen verschillende andere consequenties van lipodystrofie, waaronder leverafwijkingen (93% voor GL), hyperfagie (82% voor GL), veranderde fysieke verschijning (82% voor GL), nierafwijkingen (68% voor GL),

voortplantingsstoornissen (80% van vrouwen in de vruchtbare leeftijd), en pancreatitis (31% voor GL). Gegevens over de prevalentie van de consequenties van LD werden verzameld bij baseline en tijdens follow-upbezoeken, en waren beschikbaar voor 14 van de 18 consequenties. De grootste dalingen in de prevalentie van LD-consequenties tijdens behandeling met metreleptine deden zich voor bij hyperfagie (prevalentie in GL van 82% naar 11%), onvermogen om te werken/naar school te gaan (van 57% naar 12%), pancreatitis (van 31% naar 2%), aantasting van de fysieke verschijning (van 82% naar 29%), en geen controle/verslechtering van hyperglykemie (van 66% naar 20%). Om het effect van de consequenties van LD op de kwaliteit van leven te kwantificeren is er een *discrete choice* experiment uitgevoerd in 6 landen. De resulterende utiliteitsverlagingen werden gebruikt om de impact op quality adjusted life years (QALY's) te schatten als gevolg van veranderingen in de prevalentie van lipodystrofie-consequenties voor en na de start met de behandeling met metreleptine. De winst in QALY's na 12 maanden behandeling met metreleptine werd geschat op 0,313 voor GL (van 0,466 tot 0,779), waardoor het verschil in kwaliteit van leven tussen onbehandelde LD en perfecte gezondheid met 59% werd verminderd.

GRADE-conclusie: Metreleptine heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven.

3.3.1 Overige overwegingen

Initiële beoordeling

De registratie van metreleptine was gebaseerd op een observationele, eenarmige, open-label studie en een ondersteunende open-label studie. Aan de hand van deze studies is de initiële beoordeling van metreleptine door het Zorginstituut in 2019 uitgevoerd. Aangezien er geen directe vergelijking bestond en data van gematchte historische controles ontbraken, waren de data beperkt.

Cruciale uitkomstmaten bij patiënten met LD zijn mortaliteit, macro- en microvasculaire complicaties, en kwaliteit van leven. Geen van deze parameters zijn direct gemeten in de registratiestudies omdat hiervoor langeretermijnstudies nodig zijn. Aangezien macro- en microvasculaire complicaties veroorzaakt worden door metabole afwijkingen zijn de surrogaatuitkomsten HbA1c en nuchtere triglyceriden geaccepteerde kortetermijnuitkomstmaten.

Samengevat werden in de hoofdstudie bij de GL-groep mogelijk klinisch relevante verbeteringen gezien in zowel HbA1c als nuchtere triglyceriden (-2,2% HbA1c; -32,1% triglyceriden). De verbetering in HbA1c was aanzienlijk. Reducties van nuchter plasmagluucose ondersteunden de primaire resultaten. Over het algemeen kwamen de resultaten van de FHA101-studie overeen met die van de hoofdstudie.

Effect van metreleptine op gebruik gelijktijdige medicatie

Data over het effect van metreleptine op het gebruik van andere medicatie waren beperkt. Van de 39 GL-patiënten in de NIH-studie die op baseline insuline kregen, had 91% een HbA1c-verlaging van $\geq 1\%$ of een triglyceridenverlaging van $\geq 30\%$ na 12 maanden/LOCF. Van deze patiënten konden er 16 (41%) stoppen met het gebruik van insuline gedurende de studie en 11 binnen het eerste jaar van de behandeling met metreleptine. Van de patiënten die orale antidiabetica en lipidenverlagende therapieën gebruikten op baseline konden respectievelijk 7 van de 32 (22%) en 8 van de 34 (24%) hiermee stoppen tijdens de behandeling met metreleptine.

Effect van achtergrondmedicatie op effectiviteitsuitkomstmaten

Het effect van het gebruik van gelijktijdige medicatie op de effectiviteit van metreleptine bij patiënten met GL was onderzocht in een sensitiviteitsanalyse van de NIH-studie. Alle patiënten met GL in de full analysis set (FAS) die geen verandering of afname van gelijktijdige medicatie (antidiabetica of lipidenverlagende medicatie) ten opzichte van baseline vóór maand 12 lieten zien werden geïnccludeerd in de controlled concomitant medication set (CFAS). In de CFAS werden vergelijkbare verlagingen van HbA1c en triglyceriden gezien als in de FAS: van 8,5% naar 6,6% voor HbA1c; en van 8,6 naar 3,2 mmol/L voor nuchtere triglyceriden.

Langetermijndata

Er waren weinig data over de effectiviteit van metreleptine op de lange termijn. Brown et al. publiceerden langetermijndata van GL-patiënten uit de NIH-studie waaruit bleek dat bij veel patiënten 36-maandendata ontbrak omdat ze geen laboratoriumwaarde hadden binnen het 36-maandenvenster, pas in de laatste 3 jaar van de studie geïnccludeerd waren, of overgeplaatst waren naar een andere locatie voordat ze 36 maanden met metreleptine behandeld waren^[12]. Bij de patiënten van wie wel data beschikbaar waren na 24 (N=25), 36 (N=17), en 48 (N=11) maanden hield het effect van metreleptine op de verandering van HbA1c, nuchtere triglyceriden, en nuchter plasmagluucose ten opzichte van baseline over de tijd aan.

Wegens het gelimiteerde studieontwerp van de eenarmige studies en het ontbreken van een historische controlegroep, langetermijndata, en data over mortaliteit en kwaliteit van leven concludeerde het Zorginstituut in de initiële beoordeling dat metreleptine voor patiënten met GL een therapeutische minderwaarde had ten opzichte van de standaardbehandeling.

Nieuwe data

Bij gebrek aan direct vergelijkend langetermijnonderzoek hebben Cook et al. in een ITC met data uit de NIH-studie en historische controles het effect van metreleptine op de overleving geschat. Na correctie voor patiëntkarakteristieken was behandeling met metreleptine in de gehele LD-populatie geassocieerd met een significante verlaging van het sterfterisico. In de GL-subgroep werden er geen significante verschillen in sterfterisico en tijd tot overlijden tussen met metreleptine behandelde en behandelingsnaïeve patiënten gedetecteerd in de Kaplan-Meijeranalyse (log-rank test $p=0,6$) of het Cox proportional hazards model (HR 0,455; 95% BI: 0,150; 1,387; $p=0,166$). Ook hebben Cook et al. een retrospectieve studie uitgevoerd met data uit de NIH-studie naar het effect van metreleptine op de kwaliteit van leven. De winst in QALY's na 12 maanden behandeling met metreleptine werd geschat op 0,313 voor GL (van 0,466 tot 0,779). De resultaten van deze studie suggereren dat behandeling met metreleptine het verschil in kwaliteit van leven tussen onbehandelde LD en perfecte gezondheid vermindert.

Aangezien dieet en comediatie niet werden geoptimaliseerd vóór het begin van de registratiestudies, was het in de initiële beoordeling onzeker of deze standaardbehandelingen voldoende waren gebruikt in de studiepulatie om de metabole stoornissen te reguleren. Onlangs hebben Adamski et al. een aanvullende post-hoc statistische analyse van de NIH-studie gepubliceerd waarin met behulp van multivariate lineaire regressie de rol van de baselinemedicatie en andere patiëntkarakteristieken op het effect van metreleptine onderzocht werd^[13]. GL-patiënten die bij baseline insuline gebruikten hadden een hogere baseline-HbA1c-waarde en grotere HbA1c-daling na de start van behandeling met metreleptine. Ook hadden GL-patiënten met gebruik van baseline lipidenverlagende medicatie een hogere mediane baseline nuchtere triglyceridenwaarde en grotere

triglyceridendaling. Na correctie voor de baselinekarakteristieken zoals ziekte-type, leeftijd, baseline HbA1c-waarden en geslacht bleek baseline insulinegebruik geen significante voorspeller te zijn van HbA1c-verbetering na de start van behandeling met metreleptine. Vergelijkbare resultaten werden gezien voor veranderingen van nuchtere triglyceridenspiegels na 12 maanden; het gebruik van lipidenverlagende medicijnen bij baseline was geen significante voorspeller voor de afname van nuchtere triglyceridenwaarden.

De twee Nederlandse klinische experts hebben start- en stopcriteria voorgesteld om het gepast gebruik van metreleptine te waarborgen. Behandeling wordt gestart indien met de huidige behandelingen voor diabetes mellitus of dyslipidemie, in combinatie met een strikt dieet, de streefwaarden voor HbA1c, triglyceriden en LDL-cholesterol niet worden gehaald; of indien er sprake is van een steatosis hepatis met steatohepatitis (verhoogde transaminasen) en/of afname van elasticiteit op de fibroscan. De behandeling wordt iedere 6 maanden geëvalueerd, waarna bij onvoldoende werkzaamheid metreleptine gestaakt wordt.

3.4 Ongunstige effecten^[1]

De veiligheidsdata in de EPAR komen uit de twee registratiestudies. Ondersteunende veiligheidsdata komen uit vijf fase II-studies met obese patiënten (waarvan twee studies expliciet diabetische patiënten includeerden) waarvan het doel was de effectiviteit van metreleptine bij de behandeling van obesitas te onderzoeken.

In de twee registratiestudies waren in totaal 148 patiënten geïncludeerd (75 GL en 73 PL). Het overgrote deel van deze patiënten werden gedurende ten minste 1 jaar behandeld, de helft gedurende meer dan 3 jaar. De meeste patiënten waren tussen de 6 en 65 jaar oud.

De meest frequent optredende interventiegerelateerde ongunstige effecten bij patiënten met GL zijn gepresenteerd in Tabel 7.

Tabel 7: Interventiegerelateerde ongunstige effecten van metreleptine bij patiënten met GL

	NIH (N=66)	FHA 101 (N=41)
Gewichtsverlaging	15 (22,6%)	1 (11,1%)
Hypoglykemie	8 (12,1%)	2 (22,2%)
Verminderde eetlust	4 (6,1%)	0
Vermoeidheid	4 (6,1%)	0
Neutraliserende antilichamen	2 (3,0%)	0
Alopecia	2 (3,0%)	0
Reactie op injectieplaats	2 (3,0%)	4 (44,4%)
Menorragie	2 (3,0%)	0
Misselijkheid	2 (3,0%)	0
Buikpijn	0	1 (11,1%)

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten die gerapporteerd werden in de studies waren onder andere buikpijn en pancreatitis, infecties, en verslechterde leverfunctie. In beide studies werd echter maar een klein deel van de ernstige effecten gezien als

interventiegerelateerd. In de NIH-studie werden 3 (5,9%) interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten gerapporteerd, allemaal bij GL-patiënten: één patiënt met hypertensie, één met ademhalingsproblemen, en één met anaplastisch grootcellig lymfoom. In totaal hadden 32 (48,5%) van de patiënten in de GL-subgroep een interventiegerelateerde bijwerking, waarvan 7 patiënten (10,6%) een interventiegerelateerde graad ≥ 3 bijwerking. In FHA101 werden geen interventiegerelateerde ernstige of graad ≥ 3 ongunstige effecten gerapporteerd in de GL-subgroep. 6 patiënten in deze subgroep hadden een interventiegerelateerde bijwerking, ongeacht ernst of graad. Het algehele sterftecijfer in beide studies was 4%, geen van de sterftegevallen was interventiegerelateerd. In de obesitasstudies was er één dood, deze was niet interventiegerelateerd.

GRADE-conclusie: Het effect van metreleptine op de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten is onbekend.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

De percentages stakers als gevolg van ongunstige effecten in de NIH-studie en de FHA101-studie waren respectievelijk 7,6% (5 patiënten) en 11,1% (1 patiënt) in de GL-subgroepen. Alle ongunstige effecten die leidden tot het staken van de behandeling in de NIH-studie waren niet interventiegerelateerd. In de FHA101-studie was één staking gerelateerd aan de interventie. Na 8 maanden behandeling werden bij één patiënt spierspasmen gerapporteerd. Deze patiënt stopte na 6 maanden met de studie.

GRADE-conclusie: Het effect van metreleptine op de incidentie van stakers als gevolg van ongunstige effecten is onbekend.

3.4.1

Overige overwegingen

Gezien de zeldzaamheid en ernst van de ziekte is het veiligheidsprofiel acceptabel.

3.5

Ervaring

De ervaring met Metreleptine is weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Ervaring met metreleptine

	<i>metreleptine</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC^[14]. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste informatie over de toepasbaarheid van metreleptine.

Specifieke groepen

De veiligheid en werkzaamheid van metreleptine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 2 jaar met GL is niet vastgesteld. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar voor kinderen, in het bijzonder jonger dan 6 jaar, met GL.

In klinische onderzoeken naar metreleptine werden niet voldoende patiënten van 65

jaar en ouder opgenomen om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. In het algemeen moet voorzichtigheid worden betracht bij de dosisselectie en -aanpassing voor oudere patiënten, hoewel er geen specifieke dosisaanpassing wordt aanbevolen.

Interacties

De werkzaamheid van hormonale anticonceptie kan bij gelijktijdige toediening met metreleptine afnemen. Tijdens behandeling moet een aanvullende niet-hormonale anticonceptiemethode worden overwogen. Bij de initiatie of stopzetting van CYP450-substraten met een smalle therapeutische breedte moet het effect (bijvoorbeeld bij warfarine) of de geneesmiddelconcentratie (bijvoorbeeld bij cyclosporine of theofylline) therapeutisch worden gecontroleerd en moet de individuele dosis van het middel zo nodig worden aangepast. Wanneer de therapie met metreleptine wordt gestart, bestaat bij patiënten die antidiabetica (met name insuline of insulinesecretagogen) gebruiken, risico op hypoglykemie.

Waarschuwingen en voorzorgen

Er zijn meldingen van gegeneraliseerde overgevoeligheid (bijv. anafylaxie, urticaria, of gegeneraliseerde huiduitslag) bij patiënten die metreleptine gebruikten. Incorrecte naleving of abrupte stopzetting van het gebruik van metreleptine kan leiden tot een verslechtering van hypertriglyceridemie en geassocieerde pancreatitis, met name bij patiënten met risicofactoren voor pancreatitis. Er is een risico op hypoglykemie bij patiënten die met metreleptine worden behandeld en antidiabetica gebruiken, in het bijzonder insuline of insulinesecretagogen (bijv. sulfonylurea). Bij het gebruik van metreleptine in klinische onderzoeken werden gevallen van T-cellymfoom gemeld. Er is geen causaal verband vastgesteld tussen de behandeling met metreleptine en de ontwikkeling en/of progressie van lymfomen. In klinische onderzoeken ontwikkelden patiënten zeer vaak (88%) antilichamen tegen metreleptine. De impact op de werkzaamheid van metreleptine van deze neutraliserende antilichamen kon niet duidelijk worden vastgesteld. Een verband tussen de ontwikkeling van een blokkerende werking tegen metreleptine en hevige en ernstige infecties kan niet worden uitgesloten. Hoewel het niet is bevestigd in klinische onderzoeken, kunnen neutraliserende antilichamen de activiteit van endogeen leptine in theorie beïnvloeden. Aangezien patiënten met GL geen of nauwelijks endogeen leptine hebben is dit een verwaarloosbaar risico voor deze patiënten.

Overig

Metreleptine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Het is niet bekend of metreleptine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Endogeen leptine is aanwezig in moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er zijn gegevens beschikbaar die erop wijzen dat metreleptine de vruchtbaarheid kan verhogen, vanwege het effect op luteïniserend hormoon, met mogelijk ongeplande zwangerschappen tot gevolg.

3.7 Gebruiksgemak^[1]

Het gebruiksgemak van Metreleptine is weergegeven in Tabel 9.

Tabel 9: Gebruiksgemak van metreleptine

	<i>metreleptine</i>
Toedieningswijze	Subcutane injectie
Toedieningsfrequentie	De injectie moet elke dag op dezelfde tijd toegediend worden. Dit kan op elk moment van de dag zijn, er hoeft geen rekening gehouden te worden met etenstijden.

Gezien de ernst van de ziekte is het gebruiksgemak acceptabel. Therapietrouw is echter belangrijk bij een behandeling die levenslang gebruikt dient te worden. Subcutane injecties kunnen lastig zijn voor patiënten met een minimale hoeveelheid subcutaan vetweefsel, vooral wanneer deze patiënten ook insuline gebruiken. Dagelijkse subcutane injecties kunnen de therapietrouw dan negatief beïnvloeden.

Deze zorg wordt onderschreven door recente real world data van 20 patiënten in een compassionate use programma in Frankrijk^[15]. Therapietrouw aan metreleptine (eenmaal daagse subcutane injectie), gemeten met behulp van een adherentie-evaluatietest (AET) met 6 vragen, was slecht in 25% (AET-score 3-6), uitstekend in 25% (AET-score 0) en acceptabel (AET-score 1-2) in de overige 50% van de patiënten. Op een schaal van 0 tot 100 was de tevredenheidsscore van patiënten 55,6 (44,4;66,7) voor gebruiksgemak. Een reactie op de injectieplaats werd vaak genoemd als zelfgerapporteerde bijwerking. Zes patiënten hebben een opmerking in de vrije tekst toegevoegd met betrekking tot praktische problemen met de dagelijkse reconstitutie van het product uit poeder en/of de subcutane injectie zonder een vooraf klaargemaakte spuit.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Initiële beoordeling

De registratie van metreleptine was gebaseerd op een observationele, eenarmige, open-label hoofdstudie (N=107, waarvan 66 patiënten met GL) en een ondersteunende open-label studie (N=41, waarvan 9 GL). Aan de hand van deze studies is de initiële beoordeling van metreleptine door het Zorginstituut in 2019 uitgevoerd.

Cruciale uitkomstmaten bij patiënten met LD zijn mortaliteit, macro- en microvasculaire complicaties, en kwaliteit van leven. Geen van deze parameters zijn direct gemeten in de registratiestudies omdat hiervoor langeretermijnstudies nodig zijn. Aangezien macro- en microvasculaire complicaties veroorzaakt worden door metabole afwijkingen zijn de surrogaatuitkomsten HbA1c en nuchtere triglyceriden geaccepteerde kortetermijnuitkomstmaten. In de hoofdstudie werden in de GL-groep mogelijk klinisch relevante verbeteringen gezien in zowel HbA1c als nuchtere triglyceriden (-2,2% HbA1c; -32,1% triglyceriden). De verbetering in HbA1c was aanzienlijk. Reducties van nuchter plasmagluucose ondersteunden de primaire resultaten. Over het algemeen kwamen de resultaten van de ondersteunende studie overeen met die van de hoofdstudie. Sommige patiënten konden stoppen met het gebruik van insuline, orale antidiabetica, en/of lipidenverlagende medicatie. Er waren weinig data over de effectiviteit van metreleptine op de lange termijn. Bij de patiënten van wie wel langetermijndata beschikbaar waren hield het effect van metreleptine op de verandering van HbA1c, nuchtere triglyceriden, en nuchter plasmagluucose ten opzichte van baseline over de tijd aan.

Wegens het gelimiteerde studieontwerp van de eenarmige studies en het ontbreken van een historische controlegroep, langetermijndata, en data over mortaliteit en kwaliteit van leven concludeerde het Zorginstituut in de initiële beoordeling dat metreleptine voor patiënten met GL een therapeutische minderwaarde had ten opzichte van de standaardbehandeling.

Nieuwe data

Bij gebrek aan direct vergelijkend langetermijnonderzoek is er in 2021 een ITC met data uit de hoofdstudie en historische controles gepubliceerd waarin het effect van metreleptine op de overleving wordt geschat. Na correctie voor patiëntkarakteristieken was behandeling met metreleptine in de gehele LD-populatie geassocieerd met een significante verlaging van het sterfterisico. In de GL-subgroep werden er geen significante verschillen in sterfterisico en tijd tot overlijden tussen met metreleptine behandelde en behandelingsnaïeve patiënten gedetecteerd in de Kaplan-Meijeranalyse (log-rank test $p=0,6$) of het Cox proportional hazards model (HR: 0,455; 95% BI: 0,150; 1,387; $p=0,166$).

In 2021 is er een retrospectieve studie gepubliceerd met data uit de hoofdstudie naar het effect van metreleptine op de kwaliteit van leven. De winst in QALY's na 12 maanden behandeling met metreleptine werd geschat op 0,313 voor GL (van 0,466 tot 0,779). De resultaten van deze studie suggereren dat behandeling met metreleptine het verschil in kwaliteit van leven tussen onbehandelde LD en perfecte gezondheid vermindert. Na behandeling met metreleptine hadden patiënten minder last van hyperfagie, onvermogen om naar werk/school te gaan, pancreatitis, aantasting van de fysieke verschijning, en hyperglykemie. De Nederlandse klinische

experts herkennen deze verbetering van de kwaliteit van leven en zien daarnaast in de praktijk dat er verbetering optreedt in de menstruatiecycclus, waardoor een succesvolle zwangerschap mogelijk zou kunnen zijn.

Aangezien dieet en comedatie niet werden geoptimaliseerd vóór het begin van de registratiestudies, was het in de initiële beoordeling onzeker of deze standaardbehandelingen voldoende waren gebruikt in de studiepopulatie om hun metabole stoornissen te reguleren. De patiënten met GL die antidiabetica of lipidenverlagende medicatie gebruikten lieten vergelijkbare verlagingen van HbA1c en triglyceriden zien als de gehele populatie: van 8,5% naar 6,6% voor HbA1c; en van 8,6 naar 3,2 mmol/L voor nuchtere triglyceriden. In een post-hoc-analyse van de hoofdstudie uit 2021 werd met behulp van multivariate lineaire regressie de rol van de baselinemedicatie en andere patiëntkarakteristieken op het effect van metreleptine onderzocht. GL-patiënten die bij baseline insuline gebruikten hadden een hogere baseline-HbA1c-waarde en grotere HbA1c-daling na de start van behandeling met metreleptine. Ook hadden GL-patiënten die bij baseline lipidenverlagende medicatie gebruikten hogere mediane baseline nuchtere triglyceridenwaarden en na behandeling met metreleptine een grotere triglyceridendaling. Dit suggereert dat de standaardbehandeling voor deze patiënten niet voldoende effectief was om de ziekte te controleren. Na correctie voor de baselinekarakteristieken zoals ziekte-type, leeftijd, baseline HbA1c-waarden en geslacht bleek baseline insulinegebruik geen significante voorspeller te zijn van HbA1c-verbetering na de start van behandeling met metreleptine. Vergelijkbare resultaten werden gezien voor veranderingen van nuchtere triglyceridenspiegels na 12 maanden; het gebruik van lipidenverlagende medicijnen bij baseline was geen significante voorspeller voor de afname van nuchtere triglyceridenwaarden.

Samengevat is de kwaliteit van het bewijs uit de registratiestudies erg laag wegens de eenarmige studieopzet, de lange inclusieperiode (tot 14 jaar), en het kleine aantal patiënten. Wegens de zeldzaamheid van de aandoening is het echter niet haalbaar om een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie uit te voeren binnen een redelijke termijn. De ITC met historische controles ondersteunt de bevindingen uit de registratiestudies, maar de studiepopulatie is te klein om een significant effect op de mortaliteit bij GL-patiënten aan te tonen. Wel lijkt metreleptine een positief effect te hebben op de kwaliteit van leven en lijkt het gebruik van medicatie bij baseline geen invloed te hebben op HbA1c-verbetering en afname van nuchtere triglyceridenwaarden. De klinische experts onderschrijven deze verbetering in kwaliteit van leven bij alle patiënten die in Nederland behandeld worden.

Gezien de zeldzaamheid en ernst van de aandoening is het veiligheidsprofiel acceptabel, hoewel de toediening van metreleptine via een subcutane injectie moeilijk kan zijn bij patiënten met minimaal onderhuids vetweefsel. Dit kan de therapietrouw negatief beïnvloeden, vooral bij patiënten die ook al subcutaan insuline krijgen.

Metreleptine heeft bij GL-patiënten mogelijk een klinisch relevant effect heeft op de surrogaatuitkomstmaten HbA1c en nuchtere triglyceriden. De grootte van dit mogelijke effect op HbA1c is aanzienlijk, namelijk ruim twee keer groter dan de door de beroepsgroep gevalideerde MCID. De kwaliteit van het bewijs is laag, maar bij een uiterst zeldzame ziekte als GL is dit bewijs het hoogst haalbare. De door de beroepsgroep voorgestelde start- en stopcriteria kunnen gebruikt worden om te komen tot een doelmatige inzet van metreleptine ondanks de onzekerheid ten aanzien van de waargenomen uitkomsten in klinische studies. De nieuwe data zijn daarnaast voldoende overtuigend om te kunnen concluderen dat metreleptine een

meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling.

4.2

Eindconclusie

Metreleptine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Niet van toepassing

5.2 Nieuw advies

Lipodystrofie kan niet genezen worden. De huidige behandelingen zijn gericht op het voorkomen of verbeteren van comorbiditeiten die ontstaan als gevolg van lipodystrofie. Een dieet, gecombineerd met lichaamsbeweging is de hoeksteen van de behandeling voor de metabole complicaties van lipodystrofie.

Er zijn geen Nederlandse richtlijnen voor de behandeling van lipodystrofie. In de internationale richtlijn uit 2016 wordt metreleptine, met dieet, aanbevolen als eerstelijnsbehandeling voor metabole en endocriene afwijkingen bij gegeneraliseerde lipodystrofie. Verder kan het overwogen worden voor de preventie van deze afwijkingen bij kinderen.

Metreleptine kan worden toegepast bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder met gegeneraliseerde lipodystrofie bij wie met de huidige behandelingen voor diabetes mellitus of dyslipidemie, in combinatie met een strikt dieet, de streefwaarden voor HbA1c, triglyceriden en LDL-cholesterol niet worden gehaald; of indien er sprake is van een steatosis hepatis met steatohepatitis (verhoogde transaminasen) en/of afname van elasticiteit op de fibroscan. Evalueer de behandeling iedere 6 maanden en staak deze bij onvoldoende werkzaamheid.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in januari 2022 met de volgende zoektermen: metreleptin AND lipodystrophy (alle velden)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Naam studie	Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
--------------------	---	---	-------------------------	-------------------------	---	--------------------------------	---------------------------------

<p>NIH 991265 / 20010769</p>	<p>Chan 2011^[16], Diker-Cohen 2015^[17], Chan 2016^[18], Brown 2017^[19], Brown 2018^[12], Nguyen 2021^[20], Clinical Study Report (ongepubliceerd)</p>	<p>Open-label, eenarmige pilot dosis-escalatiestudie en extensiestudie met continue inclusie gedurende 14 jaar (2000-2014); langetermijn-effectiviteitsdata tot maximaal 36 maanden</p>	<p>N=107 (GL=66; PL=41; PL-subgroep=31)</p>	<p>GL- en PL-patiënten van ≥6 maanden met LD, laag circulerend leptine, en ≥1 metabole afwijking (diabetes mellitus, insulineresistentie, of hypertriglyceridemie)</p>	<p>Metreleptine toegevoegd aan de standaardbehandeling, vergeleken met baseline</p>	<p>1. Verandering in HbA1c ten opzichte van baseline na 12 maanden, procentuele verandering in nuchtere serumtriglyceriden ten opzichte van baseline na 12 maanden</p> <p>2. Percentage patiënten die een feitelijke daling bereikten van:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥1% daling van HbA1c of ≥30% daling van nuchtere serumtriglyceriden ten opzichte van baseline na 12 maanden - ≥1,5% daling van HbA1c of ≥35% daling van nuchtere serumtriglyceriden ten opzichte van baseline na 12 maanden - ≥2% daling van HbA1c of ≥40% daling van nuchtere serumtriglyceriden ten opzichte van baseline na 12 maanden <p>Feitelijke en procentuele verandering van nuchtere plasmaglucozewaarden</p>	<p>- Niet-vergelijkende studie; het is niet duidelijk of patiënten een voordeel ten opzichte van baseline hadden bereikt wanneer de standaardbehandeling voor metabole controle geoptimaliseerd was.</p> <p>- Beperkt aantal patiënten</p>
-------------------------------------	--	---	---	--	---	---	--

						ten opzichte van baseline na 12 maanden. 3. Bijwerkingen	
FHA101	Clinical Study Report (ongepubliceerd)	Open-label, eenarmige expanded access studie met continue inclusie gedurende 6 jaar (2008-2014)	N=41 (GL=9; PL=32; PL-subgroep=7)	GL- en PL-patiënten van ≥ 5 jaar, met diabetes mellitus en/of hypertriglyceridemie met triglyceriden >200 mg/dL	Metreleptine toegevoegd aan de standaardbehandeling, vergeleken met baseline	Conform aan NIH 991265 / 20010769	<ul style="list-style-type: none"> - Niet-vergelijkende studie; het is niet duidelijk of patiënten een voordeel ten opzichte van baseline hadden bereikt wanneer de standaardbehandeling voor metabole controle geoptimaliseerd was. - Zeer beperkt aantal patiënten - beschrijvende studie, geen statistische testen gepland
	Cook, Ali 2021 ^[9]	Gematchte cohort analyse/ITC met historische controles	N=206 (103 metreleptine-naïeve patiënten gematcht met 103 met metreleptine behandelde patiënten)	GL- en PL-patiënten uit de NIH-studies gematcht met patiënten met GL en PL die nooit metreleptine hebben gekregen uit een LD natural history studie	Metreleptine toegevoegd aan de standaardbehandeling, vergeleken met alleen standaardbehandeling	<ul style="list-style-type: none"> 1. Sterfterisico 2. Tijd tot sterfte 	<ul style="list-style-type: none"> - Retrospectieve studie: zowel de matchingmethodologie als de schatting van het behandelingseffect zijn afhankelijk van de beschikbaarheid en kwaliteit van data over patiëntkarakteristieken in patiëntendossiers. - Beperkt aantal patiënten

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

	Cook, Adamski 2021 ^[10]	Retrospectieve studie naar het effect van metreleptine op de kwaliteit van leven	N=112 (GL=68, PL=44)	GL- en PL-patiënten uit de NIH-studies	Metreleptine toegevoegd aan de standaardbehandeling, vergeleken met baseline	1. Veranderingen in lipodystrofiekenmerken 2. Impact van deze kenmerken op de kwaliteit van leven	<ul style="list-style-type: none"> - Retrospectieve studie: data over lipodystrofiekenmerken zijn afhankelijk van de beschikbaarheid en kwaliteit hiervan in patiëntendossiers. - Effectiviteitsdata zijn afkomstig uit eenarmige studies zonder controle-arm. - Het <i>discrete choice</i> experiment om de impact van metreleptine op de kwaliteit van leven te kwantificeren is gevoelig voor bias.
--	------------------------------------	--	----------------------	--	--	--	---

GL, gegeneraliseerde lipodystrofie; ITC, indirect treatment comparison; PL, partiële lipodystrofie; HbA1c, geglyceerd hemoglobine

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Ajluni 2016 ^[21]	Publicatie met data uit FHA101, echter alleen patiënten met partiële lipodystrofie.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[14]	2018	Samenvatting van de productkenmerken metreleptine
EMA ^[1]	2018	European Public Assessment Report (EPAR) metreleptine
Brown R, et al ^[4]	2016	The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline
EMA ^[8]	2018	EMA guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

Bijlage 5: Baseline tabel

Gegeneraliseerde lipodystrofie

Variabele	NIH 991265/20010769 (N = 66)	FHA101 (N = 9)
Vrouw, n (%)	51 (77,3)	8 (88,9)
Etniciteit		
Wit	31 (47,0)	8 (88,9)
Zwart	16 (24,2)	1 (11,1)
Aziatisch / inheems Amerikaans / Latijns Amerikaans / anders	3 (4,5) / 2 (3,0) / 11 (16,7) / 3 (4,5)	0 / 0 / 0 / 0
Leeftijd, jaren, mediaan (range)	15,0 (1,0; 68,0)	25,0 (9,0; 67,0)
<18 jaar	45 (68,2)	3 (33,3)
>18 jaar	21 (31,8)	6 (66,7)
Type LD, n (%)		
Verworven	21 (31,8)	6 (66,7)
Congenitaal / familiaal	45 (68,2)	2 (22,2)
Nuchter leptine, ng/mL, mediaan (range)	1,0 (0,2; 5,3)	
BMI, kg/m², mediaan (range)	20,5 (14,0; 29,5)	21,3 (13,9; 38,4)
HbA1c, %		
Mediaan (range)	8,7 (4,5; 13,7)	8,4 (5,1; 10,2)
≥6,5; n (%)	49 (74,2)	6 (66,7)
≥8,0; n (%)	42 (63,6)	5 (55,6)
Nuchter plasmagluucose, mmol/L, mediaan (SD/range)	10,3 (5,04)	10,4 (4,2; 23,3)
Nuchtere triglyceriden, mmol/L		
Mediaan (range)	14,5 (25,29)	3,3 (1,5; 119,9)
≥2,26 mmol/L	50 (75,8)	6 (66,7)
≥5,65 mmol/L	26 (39,4)	3 (33,3)
ALT>ULN, n (%)	49 (74,2)	5 (55,6)
AST>ULN, n (%)	36 (54,4)	4 (44,4)
Antidiabetische medicatie bij baseline, n (%)	53 (80,3)	2 (22,2)
Lipidenverlagende medicatie bij baseline, n (%)	34 (51,5)	2 (22,2)

ALT, alanine aminotransferase; AST, asparaat aminotransferase; BMI, body mass index; HbA1c, geglyceerd hemoglobine; LD, lipodystrofie; ULN, upper limit of normal

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

Bijlage 6: GRADE-evidenceprofiel

GRADE-evidenceprofiel indirecte vergelijking tussen metreleptine en standaardbehandeling bij patiënten met GL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	metreleptine	standaardbehandeling	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Sterfterisico (follow up: mediaan 5,5 jaar)

1	observationale studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	11/41 (26.8%)	9/41 (22.0%)	HR 0,455 (0,150 tot 1,387)	113 minder per 1.000 (van 183 minder tot 71 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	---------------	--------------	--------------------------------------	---	-------------------	----------

Procentuele HbA1c-verandering ten opzichte van baseline na 12 maanden (follow up: mediaan 12 maanden)

1	eenarmige studie	zeer ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^e	niet ernstig	sterk effect	-2,2% 95% BI -2,7; -1,6	-	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
1	eenarmige studie	zeer ernstig ^f	niet ernstig	ernstig ^g	ernstig ^c	niet gevonden	-1,2% 95% BI -4,3; 2,0	-	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

Procentuele daling nuchtere triglyceridenwaarden ten opzichte van baseline na 12 maanden (follow up: mediaan 12 maanden)

1	eenarmige studie	zeer ernstig ^d	niet ernstig	ernstig ^g	ernstig ^c	niet gevonden	-32,1% 95% BI -51,1; -13,2	-	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
1	eenarmige studie	zeer ernstig ^f	niet ernstig	ernstig ^g	ernstig ^c	niet gevonden	-26,9% 95% BI -124,1; 70,4	-	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

Kwaliteit van leven; winst in QALY's (follow up: mediaan 12 maanden)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	metreleptine	standaardbehandeling	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
1	retrospectieve studie	zeer ernstig ^{a, h, i}	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	0,313 (0,466-0,779)		Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕⊕○○ Laag	BELANGRIJK

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

follow up: mediaan 62,5 maanden	eenarmige studie	zeer ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	3/51 (5,9%)	-	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
follow up: mediaan 25,9 maanden	eenarmige studie	zeer ernstig ^f	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	0/9 (0%)	-	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

follow up: mediaan 62,5 maanden	eenarmige studie	zeer ernstig ^d	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	5/66 (7,6%)		Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
follow up: mediaan 25,9 maanden	eenarmige studie	zeer ernstig ^f	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	1/9 (11,1%)		Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; HR: Hazard Ratio

Explanations

- observationeel, retrospectief, confounding, kleine patientenpopulatie
- Een cohort patiënten uit een enkelarmige studie wordt indirect vergeleken met een historisch cohort.
- Het 95%-betrouwbaarheidsinterval is breed en overschrijdt de klinische relevantiegrenzen.
- Eenarmige studie met een kleine patiëntenpopulatie
- HbA1c-verandering is een surrogaatuitkomst voor macro-en microvasculaire complicaties.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

- f. Eenarmige beschrijvende studie met een zeer kleine patiëntenpopulatie.
- g. Verandering van nuchtere triglyceriden is een surrogaatuitkomst voor macro-en microvasculaire complicaties.
- h. Effectiviteitsdata zijn afkomstig uit eenarmige studies zonder controle-arm.
- i. Het *discrete choice* experiment om de kwaliteit van leven te kwantificeren is gevoelig voor bias.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en o | 16 mei 2022

Literatuur

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) metreleptine. 2020: pagina's. Geraadpleegd op [via](#).
2. Jazet I, Jonker J, Wijngaarden M, et al. Therapieresistente diabetes mellitus en lipodystrofie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2013; A5482.
3. Gupta N, Asi N, Farah W, et al. Clinical Features and Management of Non-HIV-Related Lipodystrophy in Children: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 363-74.
4. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4500-11.
5. Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN, et al. Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy. *PLoS One* 2018; 13: e0199052.
6. Chiquette E, Oral EA, Garg A, et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 375-83.
7. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (2022). [nvkc.nl](#).
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2018: pagina's. Geraadpleegd op [via](#).
9. Cook K, Ali O, Akinci B, et al. Effect of Leptin Therapy on Survival in Generalized and Partial Lipodystrophy: A Matched Cohort Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e2953-e67.
10. Cook K, Adamski K, Gomes A, et al. Effects of Metreleptin on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized and Partial Lipodystrophy. *J Endocr Soc* 2021; 5: bvab019.
11. Aegerion Pharmaceuticals Ltd. Clinical study report: Protocol 991265 AND 20010769 Metreleptin Long Term Efficacy and Safety of Leptin Replacement in the Treatment of Patients with Lipodystrophy. 2016.
12. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine* 2018; 60: 479-89.
13. Adamski K, Cook K, Gupta D, et al. Effects of metreleptin in patients with lipodystrophy with and without baseline concomitant medication use. *Curr Med Res Opin* 2021; 37: 1881-9.
14. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics metreleptin. 2018.
15. Vatier C, Kalbasi D, Vantigham MC, et al. Adherence with metreleptin therapy and health self-perception in patients with lipodystrophic syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 177.
16. Chan JL, Lutz K, Cochran E, et al. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocr Pract* 2011; 17: 922-32.
17. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, et al. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1802-10.
18. Chan JL, Koda J, Heilig JS, et al. Immunogenicity associated with metreleptin treatment in patients with obesity or lipodystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85: 137-49.

19. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, et al. Effects of Metreleptin in Pediatric Patients With Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1511-9.
20. Nguyen ML, Sachdev V, Burklow TR, et al. Leptin Attenuates Cardiac Hypertrophy in Patients With Generalized Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e4327-e39.
21. Ajluni N, Dar M, Xu J, et al. Efficacy and Safety of Metreleptin in Patients with Partial Lipodystrophy: Lessons from an Expanded Access Program. *J Diabetes Metab* 2016; 7.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van metreleptine (Myalepta®) voor de indicatie gegeneraliseerde lipodystrofie

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 17 mei 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021036664
Volgnummer	2021037614
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris WAR-CG awaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. A. Geuzinge
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Amryt

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—9
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als metreleptine (Myalepta®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Metreleptine (Myalepta®) is geregistreerd voor twee verschillende vormen van lipodystrofie, namelijk:

- bevestigde aangeboren gegeneraliseerde lipodystrofie (Berardinelli-Seip-syndroom) of verworven gegeneraliseerde lipodystrofie (Lawrence-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder;
- bevestigde familiale partiële lipodystrofie of verworven partiële lipodystrofie (Barraquer-Simons-syndroom), bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder bij wie met standaardbehandelingen geen adequate metabole controle werd bereikt.^[1]

Er wordt alleen vergoeding aangevraagd voor de indicatie gegeneraliseerde lipodystrofie (GL) (zowel aangeboren als verworven). Metreleptine is geïndiceerd als aanvulling bij een dieet als vervangingstherapie om de complicaties van leptinedeficiëntie te behandelen.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Voor de behandeling van GL bestaat er geen Nederlandse behandelrichtlijn. Behandelend artsen houden daarom de 'multi-society practice guidelines' aan.^[2] GL patiënten worden in Nederland voornamelijk behandeld in het LUMC en het RadboudUMC. Het LUMC is erkend door de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) als expertisecentrum voor de behandeling van GL.

De behandeling van GL bestaat uit het volgen van een dieet om zo de metabole complicaties van lipodystrofie te managen.^[2] Patiënten kunnen onder andere te maken krijgen met de volgende complicaties: diabetes, hypertriglyceridemie, verhoogd risico op pancreatitis, leververvetting, nefro- en retinopathie en cardiomyopathie. Naast het volgen van een dieet, moeten patiënten worden aangemoedigd om te bewegen. Echter, zeer inspannende lichaamsbeweging moet worden vermeden door patiënten met cardiomyopathie.^[2] Er bestaat momenteel geen mogelijkheid om GL te genezen.

Volgens de multi-society practice guidelines wordt metreleptine bij GL als eerstelijnsbehandeling aanbevolen voor metabole en endocriene afwijkingen en kan worden overwogen ter preventie van deze comorbiditeiten bij kinderen. Het gebruik van metreleptine wordt aanbevolen in combinatie met het volgen van een dieet.^[2] Op dit moment is metreleptine het enige geregistreerde geneesmiddel voor de behandeling van lipodystrofie.

Additioneel gelden er aanbevelingen omtrent het gebruik van geneesmiddelen voor comorbiditeiten die gerelateerd zijn aan lipodystrofie (zie Tabel 1).

Tabel 1: Overzicht van aanbevolen geneesmiddelen bij comorbiditeiten ten gevolge van lipodystrofie

Comorbiditeit als gevolg van lipodystrofie	Aanbevolen geneesmiddelen
Diabetes	Metformine is een eerstelijnsmiddel voor diabetes en insulineresistentie. Insuline is effectief bij hyperglykemie. Bij patiënten kunnen geconcentreerde preparaten en hoge doses nodig zijn. Thiazolidinedionen kunnen de metabole complicaties bij PL verbeteren, maar mogen alleen met voorzichtigheid worden gebruikt bij GL.
Dyslipidemie	Statines moeten gelijktijdig worden gebruikt met aanpassing van de leefstijl (rekening houdende met leeftijd, reproductieve status en tolerantie). Fibraten en/of omega-3-vetzuren met lange keten moeten worden gebruikt bij triglyceriden >5,65 mmol/L en kunnen worden overwogen bij triglyceriden >2,26 mmol/L.
Hoge bloeddruk	Angiotensine-converterende enzymremmers of angiotensine-receptorblokkers zijn eerstelijnsbehandelingen voor hoge bloeddruk bij patiënten met diabetes.
Niet-alcoholische leververvetting	Bij niet-alcoholische leververvetting die geen verband houdt met lipodystrofie zijn dieet en lichaamsbeweging eerstelijnsbehandelingen. Onder de farmacologische behandelingen hebben vitamine E (bij kinderen en volwassenen) en pioglitazon (bij volwassenen) het meest consistente voordeel op basis van leverhistopathologie aangetoond. Pioglitazon is echter niet geregistreerd voor de behandeling van leververvetting.

Bron: Brown et al.^[2]

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Vanwege de zeldzaamheid van GL is er weinig literatuur beschikbaar over de incidentie en prevalentie van deze indicatie. Een gepubliceerde studie van Aegerion Pharmaceuticals liet zien dat de geschatte prevalentie van gediagnosticeerde GL 0,23 gevallen per miljoen inwoners is.^[3] Aangezien de ziekte moeilijk te diagnosticeren is, zijn er naar verwachting ook patiënten waarbij de diagnose nog niet gesteld is. Wanneer er gecorrigeerd wordt voor de onderrapportage van GL, dan is de geschatte prevalentie 0,96 gevallen per miljoen inwoners.^[3] Met een bevolkingsgrootte van 17,6 miljoen inwoners,^[4] zouden er 4 gediagnosticeerde GL patiënten en 17 GL patiënten inclusief onderrapportage in Nederland zijn. Echter, in het LUMC en het RadboudUMC worden nu in totaal 8 patiënten behandeld. Aangezien patiënten met GL meestal worden doorverwezen naar deze experts vanwege de zeldzaamheid van de ziekte, wordt in deze BIA aangenomen dat er in andere centra geen patiënten met een GL diagnose worden behandeld. Hiermee komt het totaal aantal patiënten in deze BIA uit op 8 patiënten. De experts geven aan dat zij per jaar 1 nieuwe GL diagnose verwachten.

Er wordt een hoge marktpenetratie van metreleptine verwacht aangezien er geen alternatieve behandelingen zijn. De marktpenetratie wordt geschat op 80% in jaar 1, 90% in jaar 2 en 100% in jaar 3.

Tabel 2. Geschatte aantal patiënten met gegeneraliseerde lipodystrofie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met metreleptine

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal GL patiënten	8	9	10
Marktpenetratie	80%	90%	100%
Patiënten die starten met metreleptine	5	2	2
Patiënten die al eerder gestart zijn met metreleptine	1	6	8
Totale aantal patiënten dat jaarlijks metreleptine zal gaan gebruiken	6	8	10

Er wordt aangenomen dat patiënten geleidelijk over het jaar zullen starten met gebruik van metreleptine. Hierbij geldt voor 1 patiënt een uitzondering omdat hij/zij momenteel al gebruik maakt van metreleptine in het kader van een Early Access Program. Daarom wordt aangenomen dat 1 patiënt in jaar 1 het hele jaar metreleptine zal gebruiken en de overige patiënten een halfjaar. Verder wordt er aangenomen metreleptine levenslang zal worden gebruikt.

Indicatieverbreding/off-labelgebruik

Metreleptine is ook geïndiceerd voor patiënten met partiële lipodystrofie. Echter, een eerdere vergoedingsaanvraag van metreleptine voor zowel GL als partiële lipodystrofie in 2019 is door het Zorginstituut afgewezen wegens te veel onzekerheden over de werking van het middel.^[5] De fabrikant heeft voor partiële dystrofie geen nieuwe vergoedingsaanvraag ingediend. Wel geeft de registratiehouder aan dat in de toekomst mogelijk een aanvraag voor voorwaardelijke toelating zal worden ingediend.

2.2 Substitutie

Momenteel bestaat er geen ander geneesmiddel voor de behandeling van lipodystrofie. De registratiehouder verwacht dat patiënten die behandeld worden met metreleptine waarschijnlijk minder geneesmiddelen voor comorbiditeiten (zoals beschreven in Tabel 1 in paragraaf 1.2 van deze BIA) nodig zullen gaan hebben. Het is echter nog onzeker hoe groot deze reductie daadwerkelijk zal zijn. Om deze reden zijn deze kosten dan ook niet meegenomen in deze BIA.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Metreleptine wordt in poedervorm geleverd en dient door middel van reconstitutie met water klaargemaakt te worden door de patiënt. Er zijn 3 verschillende doses van metreleptine beschikbaar: flacons met 11,3 mg, 5,8 en 3 mg (bedoeld voor doseringen van respectievelijk 10 mg, 5 mg en 2,5 mg).^[1] Momenteel is er nog geen officiële AIP van metreleptine opgenomen in de G-standaard. De registratiehouder heeft daarom verwachte AIPs aangeleverd, weergegeven in Tabel 3. De registratiehouder heeft aangegeven dat de AIPs niet zullen veranderen.

Tabel 3. Kosten per patiënt voor toepassing van metreleptine bij gegeneraliseerde lipodystrofie

Dosis	Verwachte AIP per flacon	Aantal flacons per dag	Aantal flacons per jaar	Totale kosten per patiënt per jaar
11,3 mg (voor 10 mg)	€2196,12	1	365	€801.584
5,8 mg (voor 5 mg)	€1098,33	1	365	€400.891
3 mg (voor 2,5 mg)	€549,44	1	365	€200.544

Metreleptine moet iedere dag op hetzelfde tijdstip subcutaan worden toegediend. De aanbevolen dosering is afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Er dient gekeken te worden naar het gewicht van de patiënt aan het begin van de behandeling.^[1] In Tabel 4 zijn de aanbevolen doseringen weergegeven.^[1]

Tabel 4. Doseringen per patiënt voor toepassing van metreleptine bij gegeneraliseerde lipodystrofie

Gewicht in de uitgangssituatie	Dagelijkse dosis bij aanvang (injectievolume)	Dosisaanpassingen (injectievolume)	Maximale dagelijkse dosis (injectievolume)
Mannen en vrouwen ≤ 40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
Mannen > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) to 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Vrouwen > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) to 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

De registratiehouder heeft aangegeven dat op basis van Franse leveringsgegevens de volgende verdeling over de 3 flacons is waargenomen: 25% van de GL patiënten gebruikt flacons van 11,3 mg, 50% gebruikt flacons van 5,8 mg en 25% gebruikt flacons van 3 mg. Van de vier Nederlandse patiënten die nu behandeld worden met metreleptine gebruikt er 1 flacons van 3 mg, de andere drie gebruiken de flacons van 5,8 mg. Geen van de Nederlandse patiënten gebruikt de flacons van 11,3 mg. Gebruikmakend van de Nederlandse verdeling zijn de totale kosten per patiënt per jaar gemiddeld $(75\% * €400.891) + (25\% * €200.544) = €350.804$. Er wordt in deze BIA uitgegaan van 100% therapietrouw.

Overige kosten

Middelen die nodig zijn voor distributie, reconstitutie en toediening van metreleptine zullen gratis door de fabrikant worden verstrekt. Er zijn dus geen extra kosten verbonden aan de behandeling met metreleptine die in deze BIA nog meegenomen moeten worden.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames

- Patiënten met GL worden in Nederland alleen door dr. I Jazet of dr. J. Rutten behandeld.
- Er wordt aangenomen dat er jaarlijks 1 GL diagnose bij komt.
- Er wordt een marktpenetratie van 80%, 90% en 100% in respectievelijk jaar 1, jaar 2 en jaar 3 aangenomen.
- Er wordt aangenomen dat patiënten geleidelijk over het jaar zullen starten met gebruik van metreleptine, met uitzondering van 1 patiënt die momenteel al metreleptine via een Early Access Program krijgt.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.
- Er wordt aangenomen dat geen van de patiënten flacons van 11,3 mg gebruikt, dat 75% flacons 5,8 mg gebruikt en dat 25% flacons van 3 mg gebruikt.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer metreleptine aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie gegeneraliseerde lipodystrofie. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. De totale budgetimpact van metreleptine bedraagt €1,6 miljoen in jaar 1 en loopt op tot €4,1 miljoen in jaar 3.

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van metreleptine aan het behandelarsenaal voor gegeneraliseerde lipodystrofie

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Kosten startende patiënten	€877.010	€526.206	€701.609
Kosten patiënten die al eerder gestart zijn met metreleptine	€350.804	€1.754.021	€2.104.826
Totale kosten metreleptine	€1.227.815	€2.280.228	€2.806.434

In tabel 6 is de hoogte van de budgetimpact weergegeven wanneer alle patiënten gebruik zouden maken van de hoogste dosering (11,3 mg; €2196,12 per flacon). De budgetimpact zou dan op €7,2 miljoen in jaar 3 uitkomen.

Tabel 6: Raming van de totale kosten van de toevoeging van metreleptine aan het behandelarsenaal voor gegeneraliseerde lipodystrofie wanneer alle patiënten gebruik maken van de hoogste dosering (11,3 mg)

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Kosten startende patiënten	€2.003.960	€801.584	€801.584
Kosten patiënten die al eerder gestart zijn met metreleptine	€801.584	€4.809.505	€6.412.673
Totale kosten metreleptine	€2.805.545	€5.611.089	€7.214.257

4 Conclusie

Rekening houdend met aannames omtrent de omvang en de gewichtsverdeling van de patiëntenpopulatie en de marktpenetratie, zal opname op lijst 1B van het GVS van metreleptine (Myalepta®) bij gegeneraliseerde lipodystrofie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,8 miljoen.

Er bestaat met name onzekerheid over de gewichtsverdeling van de patiëntenpopulatie en daarmee de benodigde doseringen, over de marktpenetratie en over de definitieve prijzen van metreleptine.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 16 mei 2022.

5 Referenties

1. EMA. SmPC Myalepta. 2018. Geraadpleegd op [via](#).
2. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4500-11.
3. Chiquette E, Oral EA, Garg A, et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 375-83.
4. CBS. Bevolkingsteller. 2021. Geraadpleegd op 29 september 2021 via <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard-bevolking/bevolkingsteller>.
5. Zorginstituut Nederland. GVS-advies metreleptine (Myalepta®) bij de behandeling van lipodystrofie. 2019. Geraadpleegd op 29 september via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/10/21/gvs-advies-metreleptine-myalepta>.