



# WAR CG notulen Metreleptine (Myalepta®)

## Metreleptine (Myalepta®), eerste bespreking

27 mei 2019

### Farmacotherapie

#### Inleiding

De beoordelaar licht het dossier kort toe. Omdat het hier gaat om een beoordeling als onderdeel van de BeneluxA samenwerking, waarbij ook rekening gehouden moet worden met de beoordelingsprocedures in België, geldt een aangepast proces.

#### Discussie

Vanuit de referenten wordt hierover het volgende opgemerkt:

- Een van de WAR-leden kan zich vinden in de conceptconclusie dat toevoeging van metreleptine wel therapeutische meerwaarde heeft voor de ernstige vorm (gegeneraliseerde lipodystrofie; GL), en een minderwaarde bij de mildere vorm van LD (partiele lipodystrofie; PL) door onvoldoende bewijs.  
Een ander WAR-lid kan zich ook vinden in de minderwaarde voor PL, maar deelt de mening over een meerwaarde voor GL niet. De studies kennen veel beperkingen. Het zijn twee klinische eenarmige studies zonder controles, met een klein aantal patiënten en een lange inclusietijd. De subpopulatie van de mildere vorm van LD is post-hoc gedefinieerd en vormt geen goede afspiegeling van PL. Doordat dieet en comediatie vooraf niet worden gedefinieerd ontstaat een enorme bias: onduidelijk is immers welk effect aan welke interventie kan worden toegewezen. Voor de standaardbehandelingen voor metabool syndroom zijn de effecten op langere termijn bekend, maar voor metreleptine niet. Er zijn patiënten vroegtijdig gestopt, terwijl daar geen duidelijke redenen voor waren. Op basis van het aanwezige bewijs kan men niet stellen dat het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daardoor kan men niet concluderen dat er sprake is van een meerwaarde voor de PL-sub-populatie. Deze kanttekeningen gelden ook voor de GL populatie.
- Ten aanzien van de vraag over mogelijke startcriteria wordt opgemerkt dat het moment van diagnose vastgesteld zou moeten worden. Voor de indicatiestelling moet er een commissie komen waarin patiënten, experts, behandelaars en zorgverzekeraars zitten. Processen moeten regelmatig worden geëvalueerd om na te gaan of behandeldoelen worden gehaald.  
Wat betreft de vraag over de stopcriteria: er zouden significant relevante klinische effecten afgesproken moeten worden en na een bepaalde periode zou besloten moeten worden om de behandeling te staken indien de effecten dan niet zijn behaald.  
Een andere referent acht de start- en stopcriteria lastig te bepalen omdat er in de praktijk geen klinisch relevant verschil is vastgesteld. Een HbA1c-verschil groter dan 1% zou als klinisch relevant beschouwd mogen worden en de eerste studie haalt 2,2%. Maar men weet niet zeker of dat komt door dit middel, het dieet of andere medicijnen. Voor nuchtere triglyceriden wordt een reductie van 30%

gehanteerd, hoewel evidence ontbreekt dat 30% klinisch relevant is. Omdat patiënten streng gemonitord moeten worden, zou de behandeling enkel door expertcentra uitgevoerd moeten worden. Wellicht is het beter om metreleptine voor de GL als tweedelijns therapie te gebruiken; dus na falen van de standaardbehandelingen. Echter, hiervoor is ook geen evidence beschikbaar.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie  
2021007390

De voorzitter concludeert dat de discussie zich vooral toespitst op het GL-deel en vraagt input van de andere WAR-leden:

- Bij NICE kwam men tot de conclusie dat het economisch model niet alle aspecten van de ziekte in voldoende mate bevatte. Verder kwam aan de orde dat patiënten continu een hongergevoel hebben en zelfs oneetbare zaken proberen op te eten. Het zou mooi zijn als men patiënten van dat acute probleem af kan helpen. Dat aspect is in de beoordeling door ZIN niet genoemd. Overigens is het middel zo duur dat het op geen enkele manier kosteneffectief is. De adviseur verklaart dat in het rapport wel aandacht is gegeven aan het effect op het hongergevoel/hyperfagie. Als het hongergevoel door dit middel afneemt, moet dat in de kwaliteit van leven tot uitdrukking komen. Dat is echter nergens terug te vinden. Er kan dus geen waarde in de vorm van gunstige effecten aan worden gekoppeld. Opgemerkt wordt dat de fabrikant dit wel in een economisch model had gedaan voor NICE: 14 levensjaren vertaalden zich terug in 0,6 extra QALYs. Dat klinkt echter niet aannemelijk.
- Deze ziekte is zo zeldzaam dat een goede RCT bijna onmogelijk is. Wel zou moeite gedaan kunnen worden om tot een betere vergelijking te komen door te vergelijken met een historisch cohort of door vanuit een optimale startsituatie de bevindingen vast te stellen. Als zelfs de basale zaken ontbreken, is het lastig om een waarde aan het middel toe te kennen. De WAR kan geen meerwaarde ontdekken.
- De indruk bestaat dat het lichaamsgewicht mogelijk het effect kan beïnvloeden: als dat minder wordt, zal de HbA1c wellicht ook verbeteren. Maar zorgt het middel zelf voor vermindering van het gewicht? Of zorgt het middel voor minder honger zodat daardoor het gewicht afneemt? Wat is de pathofysiologische logica achter het middel? Uitgelegd wordt dat de onderzochte patiënten niet obees zijn, hoewel het middel oorspronkelijk is ontwikkeld tegen obesitas. Daar bleek metreleptine niet werkzaam te zijn en hier gaat het om een nieuwe indicatie. Het middel heeft geen enkele invloed op de verdeling van het vet. Metreleptine bootst het effect na van natuurlijk leptine, maar het precieze werkingsmechanisme is niet geheel duidelijk. De gedachte is dat de hoeveelheid vet in het bloed wordt aangepakt, maar dat kan ook met insuline en cholesterolremmers. Als de logica niet is te volgen, wordt het ook lastig om meetpunten en uitgangpunten te definiëren. De totale metabole stoornis is afhankelijk van meerdere effecten.
- Evenmin is aangetoond dat het middel op langere termijn veilig is. Een van de WAR-leden zou graag het rapport in een volgende vergadering terugzien. Gezien de aangepaste planning is dat niet eerder dan juli.

### Conclusie

Doordat er te weinig gegevens bekend zijn, kan de WAR geen gefundeerde uitspraak doen over de waarde van het middel bij lipodystrofie. Er is niet aangetoond dat het enige positieve waarde heeft voor de populatie. Op grond daarvan komt de WAR tot het oordeel van een therapeutische minderwaarde door onvoldoende gegevens. Weliswaar is het bij zo'n zeldzaam middel moeilijk om optimale evidentie te verkrijgen, maar de WAR zou beter onderzoek verwachten om tot een vergelijking te kunnen komen. Doordat er te weinig bewijs is voor het effect van metreleptine is er noch in de eerste, noch in de tweedelij plaats voor het middel. ZIN past, voor de vergadering in België, het rapport aan en laat de referenten meelesen. Het onderwerp komt weer terug in de WAR als de reacties van alle partijen bekend zijn.

**Zorginstituut Nederland**

**Onze referentie**  
2021007390

### Budget Impactanalyse

#### Discussie

Door ziekte kon de referent niet reageren, indien nodig gebeurt dat later. Opgemerkt wordt dat de incidentie weliswaar laag is, maar dat met maar een klein aantal extra patiënten de budget impact boven de € 10 miljoen zal komen. ZIN geeft aan dat deze kans zeer klein is vanwege de lage incidentie.

## Metreleptine (Myalepta®), tweede bespreking

23 september 2019

Zorginstituut Nederland

Onze referentie

2021007390

### Farmacotherapie

#### Discussie

De commissie is het eens om beide technische rapporten die door de aanvrager zijn aangedragen na consultatie niet mee te nemen bij de beoordeling. Deze niet-gepubliceerde data missen het peer-reviewed proces en in de huidige vorm kunnen ze ook niet getoetst worden op juistheid. Wel stelt een lid de vraag over de bruikbaarheid van deze data als ze beter worden toegelicht. ZIN licht toe dat de onderzochte patiënten afkomstig zijn uit de NIH-studie en deze is reeds meegenomen bij de beoordeling. De belangrijkste kritiekpunten op de opzet van de NIH-studie kunnen echter niet worden weggenomen door de resultaten uit deze technisch rapporten en daarom zal de bruikbaarheid van deze data beperkt zijn. Naar aanleiding hiervan is in de brief aan de fabrikant een zin toegevoegd dat een herbeoordeling altijd mogelijk is, als er nieuwe relevante informatie beschikbaar komt.

Over de commentaren dat er onduidelijkheden zijn of de onderzochte patiënten optimaal zijn voorbehandeld zijn argumenten uitgewisseld. Volgens een lid is het klinisch erg onwaarschijnlijk dat deze patiënten het experimenteel geneesmiddel krijgen zonder al optimaal voorbehandeld te zijn. En volgens de geraadpleegde experts is het metabool syndroom bij de verschillende vormen van lipodystrofie een ander ziektebeeld dan het klassieke metabool syndroom. De vraag die zich vervolgens voordoet is wat dat betekent voor de waardebeoordeling. Uitgaande van de standaardbehandeling van lipodystrofie lijkt het er op dat de therapeutische benadering in ieder geval heel erg veel weg heeft van de behandeling van de klassieke vorm van het metabool syndroom. Dat weerspiegelt zich ook in de *practice guideline*. In een dossier dat als doel heeft de therapeutische waarde te bepalen van de nieuwe interventie, is het een groot gemis als niet bekend is hoe die voorbehandeling geoptimaliseerd is, ook als er sprake is van interindividuele variatie in de aard van die voorbehandeling.

De effectiviteit van de standaardbehandeling is aangetoond bij het klassieke metabool syndroom. Er is onvoldoende bewijs op groepsniveau dat aantoont dat metreleptine effectiever is dan de standaardbehandeling of placebo.

Verder zijn de kritieken niet alleen beperkt tot onduidelijkheid over de optimale inzet van de standaardmedicatie. Ook onzekerheden over de omvang van de effecten, de korte follow-up duur, de uitermate beperkte patiëntenaantallen en de heterogeniteit van de aandoening dragen ook bij aan de eindconclusie. Deze dienen in de antwoordbrief aan de experts ook genoemd te worden. De conclusie van het rapport blijft dan ook overeind: er is onvoldoende bewijs en hiermee geen toegevoegde waarde ('een therapeutische minderwaarde') ten opzichte van de standaardbehandeling.

De commissie heeft gediscussieerd over de vraag of metreleptine een

mogelijke kandidaat is voor voorwaardelijke toelating, als dit instrument beschikbaar komt.

Bij een ultraweese geneesmiddel voor een indicatiegebied met zo weinig startdata is het van groot belang dat de komende jaren die data alsnog worden verzameld. Een VT kan hierbij een goed uitgangspunt zijn. Wel heeft de commissie bedenkingen of dat uiteindelijk zal leiden tot bruikbare evidence. De kleine patiëntenaantallen in Nederland, de heterogeniteit van de aandoening, de naar verwachting aanzienlijke follow-up tijd die nodig is om relevante uitkomsten (mortaliteit, micro- en macrovasculaire complicaties) te observeren, zijn vragen of een VT geschikt is om deze kennislacune te verminderen. Een internationale benadering, een duidelijke definitie van een subgroep, een voldoende follow-up duur, en een betrokken partij uit het veld die (mede) risicodragers is voor de uitkomst en dus een inspanningsverplichting heeft, zijn factoren die kunnen bijdragen aan het succes van het traject.

De antwoordbrieven aan de partijen zijn ondertekend door ZIN alleen. Op de vraag of Riziv ook hierbij betrokken is, is het antwoord bevestigend. De afhandeling van de reactie is met hen afgestemd. Vanwege een verschil in de procedures worden de antwoordbrieven niet mede ondertekend door de CTG van België.

#### Conclusie

De brieven aan de beroepsgroep en aan de fabrikant zullen worden verduidelijkt naar aanleiding van de discussie. Verder kan de WAR zich vinden in de andere conceptbrief, het aangepaste rapport en de eindconclusie.

#### Budget impact analyse (BIA)

##### Discussie

Een lid geeft aan dat het een prima BIA is maar wel uitdagend om de resultaten voor zowel België als Nederland samen te beschrijven. De referent geeft een aantal tips om de tabellen wat duidelijker te maken zodat het onderscheid tussen de twee landen meer naar voren komt. De referent is het er mee eens dat de mogelijke besparingen op kosten van geneesmiddelen die behoren tot de standaardzorg niet mee worden genomen. Dit omdat deze lastig zijn in te schatten. Het lid vindt de benaming '*realistic scenario*' voor een van de twee scenario's ongelukkig omdat dit impliciet kan aangeven dat het gaat om een betrouwbare schatting. Gezien het aantal patiënten waarop dit scenario is gebaseerd kan er beter worden gesproken over '*based on current use*'. Tenslotte is er nog een opmerking door de referent en meerdere WAR-leden over het aantal patiënten dat op termijn in aanmerking komt voor behandeling met metreleptine. Het percentage patiënten met lipodystrofie dat op termijn in aanmerking komt is nu geschat op basis van een combinatie van expert opinie en data over het gebruik van metreleptine uit het Verenigd Koninkrijk. Indien het aantal patiënten dat bij opname in het pakket behandeld zal worden hoger is, dan loopt de budget impact navenant op. ZIN geeft aan dat de groei van het aantal patiënten ten opzichte van het aantal patiënten dat nu behandeld wordt, al aan de ruime kant is. Daarom ziet ZIN geen reden om dit aan te passen.

Conclusie

De WAR kan zich vinden in de aanpak van en de berekeningen in de BIA.

**Zorginstituut Nederland**

**Onze referentie**

2021007390