



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Myalept (metreleptyna)
we wskazaniu:
lipodystrofia Dunningana w przebiegu lipodystrofii
o dziedziczeniu dominującym związanej z mutacją
w genie LMNA

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.38.2018

Data ukończenia: 23 styczeń 2019

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIR	pomiar wydzielania insuliny w fazie wczesnej (ang. acute insulin response to an intravenous bolus of glucose)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AHS	Alberta Health Services
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. glutamic pyruvic transferase)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. aspartate transaminase)
AUC	powierzchnia pod krzywą (ang. Area Under the Curve)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	Body Mass Index
CAV1	gen CAV1
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIDEC	gen CIDEC
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CPIC	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
CRP	białko c reaktywne
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment
DI	wskaźnik wydolności komórek beta trzustki (ang. disposition index)
EBM	medycyna oparta na dowodach ang. Evidence Based Medicine
EMA	European Medicines Agency
ESPE	European Society for Paediatric Endocrinology
EU CTR	European Union Clinical Trial Register
FDA	Food and Drug Administration
FPLD	rodzinna częściowa lipodystrofia (ang. familial partial lipodystrophy)
FT₄	wolna tyroksyna (ang.)
GH	hormon wzrostu (ang. growth hormone)
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL-C	Lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HPI	ulotka FDA (ang. highlights of prescribing information)
HTA	ocena technologii medycznych
IGF-1	insulinozależny hormon wzrostu (ang. insulin-like growth factor)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISR	wielkość wydzielania insuliny (ang. insulin secretion rates)
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LD	lipodystrofia Dunningana
LDL-C	cholesterolowa lipoproteina niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol)

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LIPE	gen LIPE
LMNA	gen LMNA
M-value	wskaźnik zużycia glukozy stymulowany insuliną
MCT	triglicerydy średniołańcuchowe
MH	umiarkowana hipoleptynemia(ang. moderate hypoleptinemia)
M/I	wskaźnik zużycia glukozy do stężenia insuliny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
HBA1c	Hemoglobina glikowana (ang. Glycated hemoglobin)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OGTT	doustny test obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PES	Pediatric Endocrine Society
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PLIN1	gen PLIN1
PPAR-γ	peroksymowy receptor gamma (ang.: <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>)
PTE	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
PTEiDD	Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
REMS	program finansowania leków FDA (ang. Risk Evaluation and Mitigation Strategies)
REE	spoczynkowy wydatek energetyczny (ang. resting energy expenditure)
SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment
SH	ciężka hipoleptynemia (ang. severe hypoleptinemia)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAEs	zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse events)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSH	tyreotropina
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	8
3.2.2. Dane otrzymane z MZ	10
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	11
4.1. Technologia oceniana – opis	11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	15
5. Opinie ekspertów klinicznych	16
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej	17
6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego	17
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
6.3. Alternatywne technologie medyczne.....	19
7. Wskazanie dowodów naukowych	22
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	25
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 39	
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	39
8.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	39
9. Kluczowe informacje i wnioski	41
10. Źródła.....	44
11. Załączniki.....	45
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	45
11.2. Wykaz publikacji wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu	46
11.3. Diagram PRISMA	47

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)</i>	2018-11-23
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.46434.5228.2018.1.PG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy: Myalept, metroleptyna iniekcje 11,3 mg/2,2ml we wskazaniu: lipodystrofia Dunningana w przebiegu lipodystrofii o dziedziczeniu dominującym związanej z mutacją w genie LMNA

Typ zlecenia:

art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.11.2018 r., znak PLD.46434.5228.2018.1.PG (data wpływu do AOTMiT 23.11.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Myalept, metreleptynę iniekcje á 11,3 mg/2,2ml we wskazaniu: lipodystrofia Dunningana w przebiegu lipodystrofii o dziedziczeniu dominującym związanej z mutacją w genie LMNA.

Wskazany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).

Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku procesu analitycznego poproszono Ministra Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących innych produktów leczniczych niż oceniany, sprowadzanych do Polski w ramach importu docelowego w ww. wskazaniu. Pismo z odpowiedzią otrzymano dnia 21.12.2018 r. (znak PLD.46434.5228.2018.3.PG).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja i objawy

Lipodystrofie są heterogenną grupą rzadkich chorób o zróżnicowanej etiologii. Podstawowym objawem jest zanik tkanki tłuszczowej. Wyróżnia się lipodystrofie uogólnione oraz częściowe. Etiologia tych schorzeń jest zróżnicowana i nie do końca wyjaśniona. Część z nich jest uwarunkowana genetycznie, w niektórych znaczenie mają czynniki immunologiczne.

Klasyfikacja lipodystrofii

- Lipodystrofie uogólnione:
 - Wrodzona lipodystrofia uogólniona (zespół Berardinelli-Seipa);
 - Nabyta lipodystrofia uogólniona (zespół Lawrence'a);
- Lipodystrofie częściowe:
 - Wrodzone lipodystrofie częściowe:
 - lipodystrofia Kobberlinga (Familial Partial lipodystrophy type 1, FPLD type 1);
 - **lipodystrofia Dunningana (FPLD type 2);**
 - lipodystrofia związana z mutacjami receptora PPAR γ (FPLD type 3);
 - lipodystrofia związana z mutacjami w genie PLIN1 (FPLD type 4);
 - lipodystrofia związana z mutacjami w genie CIDEC (FPLD type 5);
 - lipodystrofia związana z mutacjami w genie LIPE (FPLD type 6);
 - lipodystrofia związana z mutacjami w genie CAV1;
 - dysplazja żuchwowo-dystalnokończynowa;
 - Nabyta lipodystrofia częściowa (zespół Barraquer-Simonsa);
 - Lipodystrofia u pacjentów zakażonych wirusem HIV;
 - Lipodystrofie miejscowe:
 - wywołane lekami (np. insulina, antybiotyki, steroidy);
 - wywołane uciskiem;
 - wywołane zapaleniem tkanki podskórnej (panniculitis);
 - idiopatyczne.

Wnioskowane wskazanie obejmuje lipodystrofię Dunningana o dziedziczeniu dominującym, związaną z mutacją w genie LMNA. Jest to jedna z lipodystrofii częściowych dziedziczonych genetycznie. Lipodystrofia Dunningana jest wywoływana najczęściej przez mutację *4482W*. Oprócz tego u pacjentów z tym schorzeniem znajdowano również inne mutacje w genie LMNA: p.R482W, p.R482Q, p.L515E i p.K486N. Mutacja Arg527His w genie LMNA jest najczęściej stwierdzana u pacjentów z lipodystrofią częściową: „dysplazja żuchwowo-dystalnokończynowa”.

Mutacje w genie LMNA oprócz powyższych chorób, odnajdowane są również u pacjentów z: zespołem Emery-Dreifusa, dystrofią mięśniową typu 1B, kardiomiopatią rozstrzeniową oraz progerią. Schorzenia te określa się mianem laminopatii. U części pacjentów z lipodystrofią Dunningana rozwija się łagodna miopatia, dystrofia mięśniowa, kardiomiopatia i zaburzenia przewodnictwa pod postacią migotania przedsionków, wymagającego wszczepienia rozrusznika serca. Stanowi to pośredni dowód na wspólne tło genetyczne laminopatii.

Przebieg choroby

Objawy choroby zwykle nie występują w dzieciństwie. Zaniki tkanki tłuszczowej rozpoczynają się w okresie dojrzewania. Najczęściej w pierwszej kolejności obejmują ramiona i nogi, a następnie brzuch i klatkę piersiową. Wykształca się sylwetka zandrogenizowana. Możliwe (zwłaszcza u kobiet) jest wystąpienie dodatkowego odkładania tkanki tłuszczowej w obrębie: twarzy, szyi i jamy brzusznej, tzw. wygląd cushingoidalny.

Choroby towarzyszące lipodystrofii Dunningana

- insulinooporność;
- bardzo wysokie stężenie triglicerydów;
- bardzo niskie stężenie cholesterolu HDL;
- cukrzyca (rozwijająca się w II dekadzie życia);
- stłuszczenie wątroby (zwykle bez marskości);
- ostre zapalenie trzustki;
- miażdżyca.

Epidemiologia

Lipodystrofie generalne występują z częstością 1-15:1 000 000. Natomiast lipodystrofie częściowe występują z częstością 2-30: 1 000 000.

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących występowania lipodystrofii Dunningana. Zgodnie z opinią ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego wnioskowane wskazanie jest najczęściej występującą postacią dziedzicznej lipodystrofii częściowej.

Diagnostyka

Podstawą diagnostyki lipodystrofii Dunningana jest potwierdzone w ramach badań genetycznych wystąpienie odpowiednich mutacji w genach LMNA.

Leczenie i rokowanie

W ramach leczenia objawowego stosuje się:

- zmianę diety;
- chirurgię kosmetyczną (liposukcje, lipektomie);
- chirurgię rekonstrukcyjną (przeszczepy płatów skórnych, przeszczepienia mięśni twarzy, implanty, iniekcje kolagenowe);
- odpowiednie ćwiczenia fizyczne;

Farmakologiczne leczenie może obejmować:

- metforminę, pochodne tiazolidynodionów (rozglitazon), inne modulatory aktywowanego przez proliferację peroksymowego receptora gamma (ang.: *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR- γ);
- rekombinowaną ludzką leptynę (**metreleptynę**);
- leki hipolipemizujące: najczęściej fibryny i statyny.

U pacjentów z dziedzicznymi postaciami lipodystrofii częściowej często występują komplikacje sercowo-naczyniowe. Nie odnaleziono innych informacji dotyczących rokowania pacjentów z genetyczną lipodystrofią częściową.

[Oświęcimska 2006, UpToDate 2017, Park 2007, Simha 2012]

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analizy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 3 stanowiska eksperckie.

Opinie eksperckie przedstawione w niniejszym opracowaniu zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności ocenianej populacji pacjentów z ocenianym wskazaniem

Ekspert	Oszacowanie		
	Liczba osób w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych przypadków w ciągu roku z ocenianym wskazaniem	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia może być zastosowana
prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii ^A	„Na podstawie dostępnych danych literaturowych wiadomo, że choroba jest niezwykle rzadka, dotyka bowiem 1 na 1 mln osób”	„Niedostępne dane”	„Prawdopodobnie 100%”
prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii ^B	„ok 30”	„1-5”	„ok. 50%”
prof. dr hab. n. med. Joanna Oświęcimska – ekspert kliniczna ^C	“3-38”	“nieznana”	“10—50%”

^A szacunki na podstawie publikacji: Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Eng J Med.* 2004; 350: 1220-34. Doi 10.1056/NEJMra025261; Haque W.A., Vuitch F., Garg A.; Postmortem findings in familial partial lipodystrophy, Dunningan variety. *Diabet Med* 2002; 19: 1022-1025.

^B szacunki na podstawie publikacji: Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Eng J Med.* 2004; 350: 1220-34. Doi 10.1056/NEJMra025261; ENDO 2017, Meet-The-Professor Clinical Management. A. Garg. Lipodystrophy Syndromes.

^C szacunki własne na podstawie publikacji: Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Eng J Med.* 2004; 350: 1220-34. Doi 10.1056/NEJMra025261; Chan et.al. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. *Endocr Pract* 2010; 16: 310-323.

Ponadto prof. dr hab. n. med. Joanna Oświęcimska wskazała, że „Lipodystrofia Dunningana (LD) jest ultrazadkiem schorzeniem uwarunkowanym genetycznie (dziedziczenie autosomalne dominujące) związanym z mutacją genu LMNA. Jest najczęściej występującą formą rodzinnej lipodystrofii częściowej (...) do której należy jeszcze 5 innych schorzeń. W piśmiennictwie światowym nie ma danych epidemiologicznych dotyczących tej jednostki chorobowej, dostępne są jedynie dość zróżnicowane informacje na temat częstości występowania wszystkich schorzeń z grupy rodzinnej lipodystrofii częściowej, którą szacuje się na od 0,02 do <0,3 na 10 000. Z uwagi na fakt, że wskazania do stosowania metreleptyny obejmują pacjentów z LD i współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi, liczbę potencjalnych pacjentów, u których można zastosować tą terapię szacuje się na <0,03 na 10 000. Nie są dostępne odrębne dane epidemiologiczne dla Polski. Na podstawie badania przeprowadzonego przez Visser i wsp. (*Diabetologia* 2011;54: 1639-44) można przypuszczać, że dane epidemiologiczne dotyczące LD mogą być niedoszacowane. Wśród 5221 pacjentów z cukrzycą bez otyłości (BMI<27 kg/m²) spełniających kryterium insulinooporności (tj. z zapotrzebowaniem na insulinę wynoszącym ≥100 jednostek/dobę) stwierdzono 1 przypadek LD potwierdzony badaniem genetycznym.”

Według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, w Polsce liczba nowych przypadków z wnioskowanym wskazaniem wynosi 1-5 osób rocznie lub też jest nieznana. Liczba pacjentów z dyslipidemią Dunningana wynosi 3-38 osób, natomiast oceniana technologia mogłaby zostać zastosowana u od 10% do 100% z nich.

Tabela 2. Grupy pacjentów, które mogą skorzystać lub nie skorzystać z ocenianej technologii lekowej według ekspertów klinicznych

Ekspert	Grupa pacjentów, która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii lekowej	Grupa pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii lekowej
prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	„U pacjentów ze znaczną insulinoopornością i wysokimi wartościami triglicerydów zastosowanie leczenia ocenianą technologią może być skuteczniejsze.”	„Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.”
prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	„Biorąc pod uwagę rozpatrywane wskazanie (lipodystrofia Dunningana) z leczenia metreleptyną bardziej mogą skorzystać chorzy z dużą hipoleptemią oraz znacznymi zaburzeniami metabolicznymi (np.: stężenie leptyny < 4 ng/ml; HbA _{1c} > 8%; triglicerydy > 500 mg/dl).”	„Zgodnie z informacją o leku nie powinien on być stosowany u chorych z lipodystrofią Dunningana poniżej 12 r.ż. Można sądzić, że mniej skorzystają z ocenianej technologii chorzy z prawidłowym lub niewiele obniżonym stężeniem leptyny oraz nieznacznymi zaburzeniami metabolicznymi (w szczególności bez insulinooporności i wysokiej triglicerydemii).”
prof. dr hab. n. med. Joanna Oświęcimska – ekspert kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> „Pacjenci dorośli oraz dzieci powyżej 12 r.ż. z potwierdzonym zespołem Dunningana, u których standardowe leki 	<ul style="list-style-type: none"> „Dzieci do 12 r.ż.” <p>„Pacjenci z potwierdzonym zespołem Dunningana bez zaburzeń metabolicznych (cukrzyca,</p>

Ekspert	Grupa pacjentów, która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii lekowej	Grupa pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii lekowej
	<p>nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli metabolicznej”</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Pacjenci z zespołem Dunningana ze stężeniem HbA_{1c} ≥ 6,5% i/lub stężeniem triglicerydów ≥ 2,26 mmol/l pomimo adekwatnie prowadzonego leczenia konwencjonalnego” <p>„Kobiety”</p>	<p>hipertriglicydemii) lub gdy standardowe leki zapewniają odpowiednią kontrolę metaboliczną.”</p>

3.2.2. Dane otrzymane z MZ

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2018 nie wydano zgód na sprowadzenie z zagranicy i refundację produktu Myalept. W roku 2018 złożono 1 wniosek o sprowadzenie z zagranicy 3 opakowań leku.

Ponadto w latach 2016-2018 Minister Zdrowia nie wydał żadnych zgód na refundację innych produktów leczniczych, niż oceniany, w analizowanym wskazaniu.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Dla produktu leczniczego Myalept odnaleziono jedynie amerykański odpowiednik Charakterystyki Produktu Leczniczego (Highlights of Prescribing Information, HPI). Natomiast na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono ChPL dla leku Myalepta, który zawiera ocenianą substancję czynną. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dotyczących metreleptyny.

Tabela 3. Informacje o ocenianej technologii [HPI Myalept, WHO, ChPL Myalepta]

Nazwa handlowa	Myalept	Myalepta
Postać farmaceutyczna, dawka, opakowanie	proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 11,3 mg, 1 fiolka (jałowa, biała, liofilizowana grudka (<i>cake</i>) do dostarczenia 5 mg/ml leku, po rekonstrukcji z 2,2 ml sterylnej wody*)	
Substancja czynna	metreleptyna (rekombinowany analog ludzkiej leptyny, wytwarzany w komórkach <i>E.coli</i>)	
Droga podania	podskórna	
Rejestracja	24.02.2014 r. przez FDA	30.07.2018 r. przez EMA ¹ (dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach) ²
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	A16AA07 (Inne produkty lecznicze działające na przewód pokarmowy i metabolizm, aminokwasy i ich pochodne)	
Mechanizm działania	Metreleptyna imituje fizjologiczne właściwości leptyny poprzez wiązanie się z receptorem ludzkiej leptyny i jej aktywowanie. Receptor ten należy do rodziny receptorów cytokin klasy I, które przesyłają sygnały w szlaku transdukcji JAK/STAT.	
Zarejestrowane wskazania	<p>Produkt leczniczy Myalept to analog leptyny wskazany jako dodatek do diety jako terapia zastępcza w leczeniu komplikacji zaburzeń leptyny u pacjentów z wrodzoną lub nabytą, uogólnioną lipodystrofią.</p> <p>Ograniczenia do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leku w leczeniu: komplikacji w częściowej lipodystrofii czy chorób wątroby, obejmujących niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby; - lek nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z: lipodystrofią związaną z HIV czy chorobami metabolicznymi z jednoczesną obecnością lipodystrofii uogólnionej. 	<p>Produkt leczniczy Myalepta jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powłok wynikających z niedoboru leptyny u pacjentów z lipodystrofią (LD):</p> <ul style="list-style-type: none"> - z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD (ang. Berardinelli-Seip syndrome) lub nabytą uogólnioną LD (ang. Lawrence syndrome), u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat, - z potwierdzoną rodzinną LD częściową lub nabytą LD częściową (ang. Barraquer-Simons syndrome), u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat, u których standardowe leki nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli metabolicznej.

¹ Podmiot odpowiedzialny dla produktu Myalepta zobowiązany jest do składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

² Podmiot odpowiedzialny został zobligowany do pogłębienia oceny produktu Myalepta: o długoterminowe bezpieczeństwo w rejestrze pacjentów z lipodystrofią uogólnioną lub lipodystrofią częściową, o dalszy jego wpływ u pacjentów z rodzinną lub nabytą lipodystrofią częściową, u których maksymalizacja terapii podstawowej nie zapewniła kontroli metabolicznej oraz o potencjalne zagrożenia bezpieczeństwa i (lub) brak skuteczności związanej z immunogennością tego produktu.

Dawkowanie	<p>Zalecane dzienne dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • masa ciała ≤40 kg: dawka początkowa to 0,06 mg/kg, zwiększenie lub zmniejszenie o 0,02 mg/kg do maksymalnej dawki 0,13 mg/kg; • mężczyźni z masą ciała >40 kg: dawka początkowa 2,5 mg, wzrost lub spadek o 1,25 mg do 2,5 mg do maksymalnej dawki 10 mg; • kobiety z masą ciała >40 kg: dawka początkowa 5 mg, wzrost lub spadek o 1,25 mg do 2,5 mg do maksymalnej dawki 10 mg. 	<p>Leczenie powinno zostać rozpoczęte i być monitorowane przez personel medyczny z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu zaburzeń metabolicznych.</p> <p>Zalecane dzienne dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • masa ciała ≤40 kg: dawka początkowa to 0,06 mg/kg (0,012 ml/kg), modyfikacja o 0,02 mg/kg (0,004 ml/kg) do maksymalnej dawki 0,13 mg/kg (0,026 ml/kg); • mężczyźni z masą ciała >40 kg: dawka początkowa 2,5 mg (0,5 ml), modyfikacja o 1,25 mg do 2,5 mg (0,25 ml do 0,5 ml) do maksymalnej dawki 10 mg (2 ml); • kobiety z masą ciała >40 kg: dawka początkowa 5 mg (1 ml), modyfikacja o 1,25 mg do 2,5 mg (0,25 ml do 0,5 ml) do maksymalnej dawki 10 mg (2 ml). <p>Na podstawie odpowiedzi klinicznej (np. niewłaściwego wyrównania metabolicznego) lub innych wskazań (np. problemów z tolerancją, nadmierną utratą masy ciała, zwłaszcza u dzieci i młodzieży) dawka może zostać zmniejszona lub zwiększona do dawki maksymalnej opisanej powyżej. Maksymalna tolerowana dawka może być mniejsza od maksymalnej dawki dobowej wymienionej powyżej, o czym świadczy nadmierna utrata masy ciała, nawet jeśli odpowiedź metaboliczna jest niekompletna.</p> <p>Minimalna odpowiedź kliniczna jest zdefiniowana jako: zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) o co najmniej 0,5% lub zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę o co najmniej 25%, i (lub) zmniejszenie stężenia triglicerydów o co najmniej 15%.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi klinicznej po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lekarz powinien upewnić się, że pacjent postępuje zgodnie z techniką podawania tego produktu leczniczego, otrzymuje odpowiednią dawkę i przestrzega zaleceń dietetycznych. Należy rozważyć zwiększenie dawki zanim przerwie się leczenie lekiem. U pacjentów dorosłych i dzieci można brać pod uwagę zwiększenie dawki metreleptyny na podstawie niekompletnej odpowiedzi klinicznej po co najmniej 6 miesiącach leczenia, umożliwiając zmniejszenie dawki jednocześnie przyjmowanej insuliny, doustnego leku przeciwcukrzycowego i (lub) leku zmniejszającego stężenie lipidów.</p> <p>Zmniejszenie stężenia HbA1c i triglicerydów może nie być obserwowane u dzieci, ponieważ zaburzenia metaboliczne mogą nie być obecne w momencie rozpoczęcia leczenia. Przewiduje się, że u większości dzieci konieczne będzie stosowanie dawki zwiększającej się z każdym dodatkowym kilogramem masy ciała, zwłaszcza u dzieci w okresie dojrzewania. Możliwe jest nasilanie się nieprawidłowości w stężeniu triglicerydów i HbA1c, co może wiązać się z koniecznością zwiększenia dawki. U dzieci bez zaburzeń metabolicznych należy modyfikować dawkę głównie w związku ze zmianą masy ciała.</p> <p>Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie. Zmniejszanie dawki wskutek utraty masy ciała można przeprowadzać w odstępach tygodniowych.</p>
Przeciwwskazania	Ogólna otyłość niezwiązana z wrodzonym niedoborem leptyny lub nadwrażliwość na metreleptynę.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

<p style="text-align: center;">Ostrzeżenia i środki ostrożności</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>przeciwciała przeciw metreleptynie neutralizujące jej działanie</u>: mogą zahamować endogenne działanie leptyny i/lub powodować utratę skuteczności produktu Myalept. Podczas leczenia należy wykonywać testy w kierunku neutralizujących przeciwciał u pacjentów z ciężkimi infekcjami lub utratą skuteczności. • <u>chłoniak z limfocytów T</u>: należy ostrożnie rozważyć korzyści do ryzyka terapii tym produktem u pacjentów z istotnymi zaburzeniami hematologicznymi i/lub nabytą uogólnioną lipodystrofią. • <u>hipoglikemia</u>: dopasowanie dawki, obejmujące możliwe duże redukcje, może być potrzebne zastosowanie insuliny lub leku pobudzającego wydzielania insuliny; u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie insulinę lub lek pobudzający wydzielanie insuliny należy dokładnie monitorować glukozę krwi. • <u>nadwrażliwość</u>: raportowano reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę lub uogólnioną wysypkę); pacjenci powinni niezwłocznie poszukać porady lekarza w sprawie podejrzanych reakcji. • <u>reakcja autoimmunologiczna</u>: u pacjentów leczonych produktem Myalept obserwowano progresję zaburzeń autoimmunologicznych; należy dokładnie rozważyć korzyści do ryzyka stosowania niniejszego produktu u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi. • <u>toksyczność a alkoholu benzylowego</u>: u noworodków i niemowląt zaleca się do stosowania sterylą wodę wolną od środków konserwujących do wstrzykiwań. <p>Produkt Myalept jest dostępny w USA tylko w ramach ograniczonego programu – Myalept REMS Program (z powodu rozwoju przeciwciał przeciw metreleptynie, które neutralizują endogenną leptynę i/lub ryzyka chłoniaka).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>immunogenność</u>: W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko metreleptynie występowały bardzo często (88%) u pacjentów. Działanie blokujące reakcji zachodzącej pomiędzy metreleptyną a receptorem rekombinowanej leptyny obserwowano w badaniu <i>in vitro</i> we krwi u większości pacjentów, jednak nie można było wyraźnie ustalić wpływu na skuteczność metreleptyny. U pacjentów z poważnymi i ciężkimi zakażeniami stosowanie metreleptyny należy kontynuować wyłącznie wedle zaleceń lekarza przepisującego. Nie można wykluczyć związku pomiędzy pojawieniem się działania blokującego przeciwko metreleptynie a poważnymi i ciężkimi zakażeniami. Chociaż nie zostało to potwierdzone w badaniach klinicznych, neutralizujące działanie przeciwciał może teoretycznie wpływać na aktywność leptyny endogennej. • <u>chłoniak T-komórkowy</u>: w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania chłoniaka T-komórkowego w okresie stosowania produktu Myalepta. Nie ustalono związku przyczynowego między stosowaniem produktu leczniczego a rozwojem i (lub) progresją chłoniaka. Korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia należy dokładnie rozważyć u pacjentów z nabytą lipodystrofią uogólnioną lub u pacjentów z istotnymi zaburzeniami hematologicznymi (w tym leukopenią, neutropenią, zaburzeniami dotyczącymi szpku kostnego, chłoniakiem i (lub) powiększeniem węzłów chłonnych). • <u>hipoglikemia w trakcie równoczesnego stosowania insuliny i innych leków przeciwcukrzycowych</u>: U pacjentów leczonych produktem Myalepta, którzy otrzymują leki przeciwcukrzycowe, w szczególności insulinę lub leki zwiększające wydzielanie insuliny (np. sulfonilomoczniki), istnieje ryzyko występowania hipoglikemii. Znaczne zmniejszenie dawki o $\geq 50\%$ w stosunku do zapotrzebowania na insulinę w punkcie początkowym może być konieczne w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Po ustabilizowaniu zapotrzebowania na insulinę, u niektórych pacjentów, może być również konieczne dostosowanie dawek innych leków przeciwcukrzycowych w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia hipoglikemii. U pacjentów równocześnie leczonych insuliną, szczególnie w dużych dawkach, bądź lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, lub otrzymujących leczenie skojarzone, należy bardzo dokładnie kontrolować stężenie glukozy we krwi. Należy zalecić pacjentom i opiekunom zwracanie uwagi na objawy podmiotowe i przedmiotowe hipoglikemii. W badaniach klinicznych hipoglikemię leczono poprzez spożycie pokarmu lub napoju oraz modyfikację dawki leku przeciwcukrzycowego. W przypadku epizodów hipoglikemii o łagodnym przebiegu można rozważyć podanie pokarmu jako alternatywę dla modyfikacji dawki leków przeciwcukrzycowych zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. U pacjentów przyjmujących insulinę (lub inne produkty lecznicze podawane podskórnie) równocześnie z produktem leczniczym Myalepta zaleca się rotację miejsc wstrzyknięcia. • <u>reakcje nadwrażliwości</u>: zgłaszano występowanie uogólnionej nadwrażliwości (np. anafilaksji, pokrzywki lub wysypki uogólnionej) u pacjentów otrzymujących produkt Myalepta. Reakcje anafilaktyczne mogą występować bezpośrednio po podaniu tego produktu leczniczego. W przypadku wystąpienia reakcji
--	--	--

	<p>anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast i trwale przerwać stosowanie tego produktu oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ostre zapalenie trzustki związane z przerwaniem leczenia produktem leczniczym Myalepta</u>: Nieprzestrzeganie schematu dawkowania lub nagłe przerwanie stosowania produktu Myalepta może skutkować nasileniem hipertriglicydemii i wystąpieniem powiązanego zapalenia trzustki, w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki (np. zapalenie trzustki w wywiadzie, ciężka hipertriglicydemia). W przypadku rozwoju zapalenia trzustki u pacjenta w okresie leczenia metreleptyną zaleca się dalsze, nieprzerwane podawanie metreleptyny, ponieważ nagłe zaprzestanie leczenia może wywołać zaostrzenie choroby. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia metreleptyną z jakiegokolwiek powodu, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w okresie dwóch tygodni w połączeniu ze stosowaniem diety niskotłuszczowej. W okresie stopniowego zmniejszania dawki należy kontrolować stężenie triglicerydów oraz rozważyć rozpoczęcie stosowania lub dostosowanie dawki produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów, jeśli jest to konieczne. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych wskazujących na zapalenie trzustki należy przeprowadzić odpowiednią ocenę kliniczną. • <u>ciąża</u>: w związku z przywróceniem uwalniania hormonu luteinizującego może nastąpić nieplanowane zajście w ciążę. <p>Dane pochodzące z badań klinicznych nie potwierdzają bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z lipodystrofią związaną z HIV.</p>
--	--

* w HPI 2014 wskazano bakteriostatyczną wodę do wstrzykiwań lub wolną od środków konserwujących sterylną wodę do wstrzykiwań.

W dniu 17 lipca 2012 r. metreleptyna otrzymała status leku sierocego w rodzinnej częściowej lipodystrofii. [\[COMP 2015\]](#)

Ponadto eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazali:

- prof. dr hab. Andrzej Lewiński: „Z uwagi na opisywane w piśmiennictwie różne fenotypy pacjentów związane z dystrybucją tkanki tłuszczowej, kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego ocenianą technologią – gdyby taki program w ogóle był dostępny – powinny uwzględniać w/w zaburzenia. Podczas stosowania w/w technologii mogą wystąpić problemy z tolerancją leku, nadmierna utratą masy ciała.”
- prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński: „U ok. 30% leczonych metreleptyną obserwuje się wystąpienie działań niepożądanych. Należą do nich hipoglikemia (u osób z cukrzycą) oraz odczyn w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, pokrzywka). Ponadto obserwowano przypadki indukowania przeciwciał przeciwko leptynie, których znaczenie kliniczne nie jest jasne, ale uważa się, że mogą sprzyjać występowaniu zakażeń, w tym sepsy. Inne poważne problemy obserwowane podczas leczenia (choć raczej związane z samą lipodystrofią, a nie z lekiem) to chłoniak z limfocytów typu T, zapalenie trzustki oraz pogorszenie czynności nerek i wątroby. Stąd, decyzję o zastosowaniu metreleptyny należy podejmować szczególnie ostrożnie jeżeli:
 - pacjentka jest w ciąży,
 - pacjent chorował na chłoniaka,
 - pacjent miał wcześniej nieprawidłowe wyniki badania krwi (np. leukopenię).”
- prof. dr hab. n. med. Joanna Oświęcimska:
 - „Wysoki koszt leczenia

- „Leczenie powinno się odbywać pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorób metabolicznych.”
- „Ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku z uwagi na wyjątkowo rzadkie występowanie zespołu Dunningana w populacji.”
- „Brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z lipodystrofią częściową w wieku < 12 r.ż. oraz ograniczone dane dla pacjentów w wieku 12-18 lat.”
- „Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku w niewydolności nerek, wątroby oraz u pacjentów po 65 r.ż.”
- „Konieczność przestrzegania przez pacjenta zaleceń dotyczących stosowania leku i jego ciągła dostępność – przerwanie terapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki.”
- „Immunogenne działanie leku – nie można wykluczyć, że metreleptyna może indukować powstanie przeciwciał neutralizujących endogenną leptynę również po zaprzestaniu jej stosowania (brak odpowiednich metod laboratoryjnych umożliwiających jednoznaczne rozstrzygnięcie tej kwestii).”

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Oceniana technologia medyczna nie była wcześniej przedmiotem postępowania administracyjnego w Polsce.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej technologii lekowej

Ekspert kliniczny	Argumenty za finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej
prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	„Niezbýt liczna populacja chorych, wielonarządowe zaburzenia prowadzące do bardzo wysokiej insulinooporności.”	„nie ma takich argumentów, które przemawiałyby za rezygnacją z finansowania wnioskowanej technologii gdyby ty ko była dostępna.”
prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	„Zastosowanie metreleptyny w uwarunkowanej genetycznie lipodystrofi Dunningana jest uznanym i skutecznym sposobem przyczynowego leczenia zaburzeń związanych z niedoborem leptyny w tej rzadkiej chorobie. Pacjenci z chorobami rzadkimi, uwarunkowanymi genetycznie (bez możliwości wyleczenia), powinni mieć umożliwiony dostęp do technologii terapeutycznych przyjętych i stosowanych w EU. Opiniowane leczenie powinno być dostępne dla tych niewielu chorych w naszym kraju.”	brak
prof. dr hab. n. med. Joanna Oświęcimska – ekspert kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> • „Metreleptyna jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu rodzinna lipodystrofia częściowa (zespół Dunningana)” • „U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi w przebiegu zespołu Dunningana opornymi na konwencjonalne leki dołączenie terapii metreleptyną stanowi jedyny dostępny sposób poprawy lub normalizacji parametrów metabolicznych, co bezpośrednio wpływa na rozwój powikłań tego schorzenia” • „Bardzo wysoki koszt terapii uniemożliwia stosowanie tego leku bez jego refundacji” 	<ul style="list-style-type: none"> • „Wysoki koszt terapii” • „Nie do końca ustalone wskazania do stosowania leku, ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metreleptyny. Nie można wykluczyć, że ulegną one zmianie na podstawie obserwacji zgromadzonych w trakcie stosowania leku u większej liczby chorych.”

Eksperti kliniczni, anketowani przez Agencję, w argumentach przemawiających za finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych wskazywali na jej skuteczność w leczeniu tej rzadkiej jednostki chorobowej oraz małą liczbę potencjalnych pacjentów. Jako argumenty przeciw wskazano wysokie koszty oraz brak wystarczających danych o efektywności i bezpieczeństwie terapii.

Eksperti kliniczni, anketowani przez Agencję, jako rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu, podali:

- „Zastosowane leczenie farmakologiczne, ale niestety nie jest ono dostępne w Polsce.” - prof. dr hab. Andrzej Lewiński;
- „Poprawa w zakresie edukacji studentów oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i specjalistów (chorób wewnętrznych, medycyny rodzinnej, endokrynologów, diabetologów) w zakresie rozpoznawania i leczenia lipodystrofii, co powinno zwrócić uwagę na możliwość lipodystrofii podczas badania chorego w gabinecie i pozwolić na wcześniejsze rozpoznawanie tych rzadkich chorób (diagnostyka nadal w dużym stopniu oparta jest na objawach klinicznych)” - prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński;
- „Większa dostępność diagnostyki genetycznej (genotypowanie wskazane jest w niektórych przypadkach, w szczególności przy podejrzeniu mutacji LMNA)” - prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński;
- „Rejestracja oraz możliwość refundacji metreleptyny w przypadkach potwierdzonych lipodystrofią przebiegających z głębokimi zaburzeniami metabolicznymi” - prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński;
- „Poprawa dostępności badań genetycznych w kierunku mutacji genu LMNA, w szczególności u pacjentów z cukrzycą bez otyłości i wysokim zapotrzebowaniem na insulinę, pacjentów z zespołem metabolicznym o fenotypie LD oraz pacjentów diagnozowanych w kierunku zespołu Cushinga” - prof. dr hab. n. med. Joanna Oświęcimska;
- „Konieczne jest opracowanie programu kompleksowej opieki nad pacjentem z LD, w którym będą uczestniczyli specjaliści z zakresu endokrynologii, chorób metabolicznych, diabetologii, chirurdzy, dietetycy oraz rehabilitanci i psycholodzy/psychiatry i zapewnienie chorym należytej dostępności do tych świadczeń.” - prof. dr hab. n. med. Joanna Oświęcimska.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianej technologii lekowej

6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

W celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w lipodystrofii Dunningana, w dniach 12-13.12.2018 r. (oraz 21.01.2019 - aktualizacja) wykonano wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu lipodystrofii Dunningana.

Przeszukano następujące źródła danych:

- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [www.nice.org.uk/];
 - Haute Autorite de Sante, HAS [www.has-sante.fr/];
 - Scottish Medicines Consortium, SMC [www.scottishmedicines.org.uk/];
 - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [www.ahrq.gov/];
 - Alberta Health Services, AHS [www.albertahealthservices.ca/];
 - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, SBU [<http://www.sbu.se/en/>];
 - Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC [www.pharmgkb.org/page/cpic/];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami leczenia lipodystrofii:
 - Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, PTE [<http://www.ptendo.org.pl/>];
 - Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, PTEiDD [<http://pteidd.pl/>];
 - European Society for Paediatric Endocrinology, ESPE [<https://www.eurospe.org/>];
 - Pediatric Endocrine Society, PES [<https://www.pedsendo.org/home/>];
- bazy:
 - Trip DataBase [<https://www.tripdatabase.com/>];
 - GIN [<https://www.g-i-n.net/>].

Wytycznych klinicznych poszukiwano również w wyniku przegląd systematycznego, opisanego w rozdziale 7 niniejszego opracowania oraz w ramach wyszukiwania niesystematycznego w wyszukiwarce internetowej Google.

W wyniku przeglądu wytycznych odnaleziono 2 dokumenty: wytyczne Pediatric Endocrine Society (PES) z 2016 roku oraz niemieckie wytyczne z 2017 roku (opublikowane w języku niemieckim, w języku angielskim dostępne wyłącznie w postaci abstraktu).

Obie wytyczne wskazują, iż postawą leczenia lipodystrofii jest leczenie dietetyczne. Dodatkowo, u pacjentów z lipodystrofią, w tym z częściową lipodystrofią i hipoleptynią, można stosować terapię rekombinowaną ludzką metionyleptyną (metreleptyną). Zgodnie z wytycznymi PES 2016 metreleptyna jest jedynym lekiem zatwierdzonym w leczeniu lipodystrofii.

W wytycznych PES 2016 wskazano, iż wpływ metreleptyny na ciążę jest nieznan i w takim przypadku należy rozważyć kontynuację terapii metreleptyną, uwzględniając potencjalne korzyści i zagrożenia dla kobiety i płodu.

W tabeli poniżej opisano przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z lipodystrofią.

Tabela 5. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PES 2016 (świat)	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania w lipodystrofiach</p> <p>Nie ma leków na lipodystrofię, brak jest leczenia, które może przyczynić się do odtwarzania tkanki tłuszczowej. Obecnie dostępne terapie jedynie zapobiegają lub łagodzą objawy i choroby współistniejące z zespołami lipodystrofii. W leczeniu powikłań metabolicznych lipodystrofii podstawą jest leczenie dietetyczne.</p> <p>Dieta</p> <p>Większość pacjentów powinna stosować dietę o zbilansowanym składzie makroelementów (klasa: IIa, poziom: C). Diety niskokaloryczne korzystnie wpływają na zaburzenia metaboliczne i mogą być odpowiednim postępowaniem u pacjentów dorosłych (klasa: I, poziom: C). Zalecana jest konsultacja dietetyczna, szczególnie w przypadku niemowląt i małych dzieci. Należy unikać przekarmiania (klasa: IIa, poziom: C). U niemowląt</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>średniołańcuchowe triglicerydy mogą stanowić źródło energii i zmniejszać stężenie triglicerydów (klasa: IIa, poziom: C). Pacjenci powinni otrzymywać 50-60% energii z węglowodanów, 20-30% z tłuszczu oraz 20% z białka.</p> <p>Aktywność fizyczna W przypadku braku przeciwwskazań, pacjenci z lipodystrofią powinni być zachęceni do aktywności fizycznej (klasa: IIa, poziom: C).</p> <p>Metreleptyna W lipodystrofii uogólnionej lekiem pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń metabolicznych i hormonalnych jest metreleptyna (wraz z odpowiednią dietą) (klasa: I, poziom: B) i można rozważyć zastosowanie jej u dzieci w celu zapobiegania wystąpienia chorób współistniejących (klasa: IIb, poziom: C).</p> <p>Stosowanie metreleptyny można rozważać u pacjentów z częściową lipodystrofią z hipoleptemią (poziom leptyny < 4 ng/ml) i silnymi zaburzeniami metabolicznymi (HbA1c > 8% i/lub triglicerydy > 500 mg/dl) (klasa: IIb, poziom: B).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi, metreleptyna (rekombinowana ludzka metionyleptyna) jest jedynym lekiem zatwierdzonym w leczeniu lipodystrofii. W USA jest zatwierdzona jako dodatek do diety w leczeniu powikłań metabolicznych u pacjentów z lipodystrofią uogólnioną. W Japonii jest zatwierdzono w leczeniu zarówno uogólnionej, jak i częściowej lipodystrofii. Jest również dostępna w innych częściach świata (np. w Europie). Nie ma ograniczeń wiekowych odnośnie stosowania metreleptyny, była podawana dzieciom od 6 miesiąca życia. Dawka powinna być dostosowywana na podstawie oceny parametrów metabolicznych, masy ciała oraz oceny klinicznej i laboratoryjnej, wykonywanych co 3-6 miesięcy.</p> <p>Metreleptyna w częściowej lipodystrofii Odpowiedź na terapię metreleptyną u pacjentów z lipodystrofią częściową jest mniej silna niż u pacjentów z lipodystrofią uogólnioną. W wytycznych wskazano, iż w jednym badaniu terapia metreleptyną pacjentów z częściową lipodystrofią i poważnymi zaburzeniami metabolicznymi (wartości początkowe: HbA1c > 8%, triglicerydy > 500 mg/dl, leptyna < 4 ng/ml), zmniejszała hipertriglicydemię i poprawiała glikemię. W innym badaniu, metreleptyna poprawiała poziom triglicerydów oraz wydzielanie insuliny i wrażliwość na nią u pacjentów z rodzinną częściową lipodystrofią typu 2 (ang. familial partial lipodystrophy type 2, FPLD2) z umiarkowaną do ciężkiej hipoleptynemią. Natomiast w trzecim badaniu nie zaobserwowano poprawy glikemicznej u pacjentów z FPLD2, u których poziom leptyny w surowicy wynosił < 7 ng/ml.</p> <p>Działania niepożądane metreleptyny Działania niepożądane występują u około 30% pacjentów. Działaniami o największym znaczeniu klinicznym są: hipoglukemia (u pacjentów przyjmujących jednocześnie insulinę) oraz rzadkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień, pokrzywka). Dodatkowe ciężkie działania niepożądane występujące podczas terapii metreleptyną prawdopodobnie są związane z samą lipodystrofią, a nie ze stosowaniem metreleptyny. Należą do nich: chłoniak T-komórkowy u pacjentów z uogólnioną lipodystrofią, zapalenie trzustki, pogorszenie choroby wątroby i nerek.</p> <p>Leczenie powikłań lipodystrofii</p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca: lekiem pierwszego rzutu u cukrzyki i insulinooporności jest metformina (klasa: IIa, poziom: C); w przypadku hiperglikemii skuteczna jest insulina (klasa: IIa, poziom: C); tiazolidynodiny mogą korzystnie wpływać na powikłania w częściowej lipodystrofii, natomiast w lipodystrofii uogólnionej powinny być stosowane z ostrożnością (klasa: IIb, poziom: B); • dyslipidemie: statyny (równocześnie z modyfikacją stylu życia) (klasa: I, poziom: C); fibraty i/lub długołańcuchowe kwasy tłuszczowe należy stosować w przypadku triglicerydów > 500 mg/dl oraz można rozważyć w przypadku triglicerydów > 200 mg/dl (klasa: IIb, poziom: C); • nadciśnienie: lekami pierwszego rzutu u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzyką są inhibitory konwertazy angiotensy lub blokery receptora angiotensyny (klasa: IIa, poziom: C). <p>Kobiety w ciąży Kobiety w ciąży, chore na lipodystrofię, powinny być pod opieką położnika doświadczonego w leczeniu cukrzyki i lekarza doświadczonego w leczeniu lipodystrofii (klasa: IIa, poziom: C). Wpływ metreleptyny na ciążę jest nieznany (kategoria wg FDA: C). Jeżeli pacjentka stosująca terapię metreleptyną zajdzie w ciążę, należy rozważyć dalsze leczenie metreleptyną, uwzględniając korzyści i potencjalne zagrożenia dla płodu (klasa: IIc, poziom: C).</p> <p>Klasyfikacja dowodów: Klasa: I – interwencja jest przydatna i skuteczna; IIa – waga dowodów / opinii przemawia za użytecznością / skutecznością; IIb – użyteczność / skuteczność jest mniej ugruntowana na podstawie dowodów / opinii; III – interwencja nie jest użyteczna / efektywna i może być szkodliwa. Poziom: A – wystarczające dowody z wielu randomizowanych badań; B – ograniczone dowody z pojedynczych randomizowanych badań lub innych nierandomizowanych badań; C – opinie ekspertów, opisy przypadków, standardy opieki.</p>
Miehle 2017 (Niemcy)	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania w lipodystrofiach Wyróżnia się zespoły lipodystrofii pochodzenia nabytego lub dziedzicznego. Natomiast ze względu na typ i zakres utraty tkanki tłuszczowej, rozróżnia się lipodystrofie częściowe i uogólnione. W przypadku podejrzenia rodzinnej lipodystrofii, w potwierdzeniu diagnozy pomocne mogą być testy genetyczne. Podstawą leczenia metabolicznych skutków zespołów lipodystrofii jest specjalna terapia żywieniowa. U pacjentów z uogólnioną lipodystrofią lub u pojedynczych pacjentów z częściową lipodystrofią i hipoleptynemią można zastosować terapię rekombinowaną ludzką metionyleptyną (metreleptyną).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Natomiast w leczeniu powikłań lipodystrofii, można zastosować inne niespecyficzne terapie (np. metformina stosowana w cukrzycy, statyny lub fibraty w leczeniu hiperlipidemii).

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Myalept (metreleptyna) w ocenianym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja,
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania,
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia,
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) – Irlandia,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada,
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia,
- Gezondheidsraad – Holandia,
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja,
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania,
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.12.2018 r. W jego wyniku na stronie AWMSG odnaleziono informację z 10.08.2018 r. o wykluczeniu z oceny metreleptyny (lek Myalepta) stosowanej w terapii zastępczej w leczeniu powikłań niedoboru leptyny:

- u pacjentów z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD (zespół Berardinello-Seipa) lub uogólnionego zespołu LD (zespół Lawrence'a) u dorosłych i dzieci od 2 r.ż.;
- u pacjentów z potwierdzoną rodzinną częściową LD lub nabytą częściową LD (zespół Barraquera-Simonsa), u pacjentów dorosłych i dzieci od 2 r.ż., którym standardowe leczenie nie zapewniło odpowiedniej kontroli metabolicznej.

Jako uzasadnienie tej decyzji wskazano spełnienie kryteriów wykluczenia z powodu oceny NICE (komentarz analityka Agencji: aktualnie trwają prace nad rekomendacją NICE dotyczącą stosowania metreleptyny, patrz. rozdz. 6.1. niniejszego opracowania).

Ponadto, aktualnie NICE pracuje nad rekomendacją dotyczącą stosowania metreleptyny w leczeniu lipodystrofii. Data zakończenia prac nad dokumentem nie została jeszcze potwierdzona. [<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10011>, data dostępu 3.01.2019]

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.12.2018 r. ze środków publicznych nie jest finansowany żaden lek w ocenianym wskazaniu.

W dniu 14.07.2016 r. Komisja Europejska nadała soli sodowej wolanesorsenu status leku sierociego w leczeniu rodzinnej, częściowej lipodystrofii [COMP 2016].

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2018 nie wydano zgód na refundację żadnego produktu leczniczego w ocenianym wskazaniu.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie technologii alternatywnych

Ekspert kliniczny	Technologie obecnie stosowane w Polsce	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	„Niedostępne”	-	-	-	-
prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Dieta niskoenergetyczna, z dużym ograniczeniem tłuszczów;	100%	100%	-	-
	Insulina;	40%	znaczna redukcja dawki	-	-
	Metformina;	50%	-	-	-
	Fibraty, statyny;	-	-	-	-
prof. dr hab. n. med. Joanna Oświęcimska – ekspert kliniczna	Leczenie dietetyczne	100%	100%	x	-
	Wysiłek fizyczny;	nieznany	nieznany	x	-
	Statyny;	M nieznany K 30%	M nieznany K 30%	x	-
	Fibraty	M 5% K 50%	M 5% K 50%	x	-
	Doustne leki przeciwcukrzycowe;	M 5% K 30%-70%	M 5% K 30%-70%	x	-
	Insulina	M nieznany K 30%-50%	M nieznany K 30%-50%	x	-
	Leczenie kosmetyczne (usunięcie nadmiaru tłuszczu, implanty piersi u kobiet)	nieznany	nieznany	-	-

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję jako technologie alternatywne wskazali: odpowiednią dietę, wysiłek fizyczny, insulinę, metforminę, doustne leki przeciwcukrzycowe, statyny, fibraty oraz leczenie kosmetyczne. Należy zwrócić uwagę iż większość tych technologii jest stosowana do leczenia chorób współwystępujących wraz z lipodystrofią i po włączeniu do leczenia metreleptyny możliwe będzie zredukowanie przyjmowanych przez pacjentów dawek insuliny. Wskazane przez ekspertów technologie alternatywne są stosowane w ramach leczenia objawowego, natomiast metreleptyna stanowi leczenie przyczynowe.

Ponadto eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wskazali:

- „Do chwili obecnej nie są dostępne farmakologiczne metody leczenia choroby podstawowej.” - prof. dr hab. Andrzej Lewiński
- „Stosowane obecnie leczenie może zapobiec lub ograniczyć rozwój zaburzeń metabolicznych towarzyszących lipodystrofiom. Nie ma możliwości leczenia samych lipodystrofii, brak jest również metod pozwalających na odtworzenie tkanki tłuszczowej. Zasadniczym sposobem postępowania jest dieta, zwykle z ograniczeniem kalorii oraz z małą zawartością węglowodanów prostych i tłuszczów. Musi ona równoważyć ograniczenia mające przeciwdziałać rozwojowi zaburzeń metabolicznych i nadmierną podaż kalorii mającą przywrócić należną masę ciała, a grożącą nasileniem zaburzeń metabolicznych, stłuszczeniem wątroby itd. Dodatkowo u dzieci ograniczenia dietetyczne mogą wpływać na rozwój psychofizyczny. Dobrym i tanim lekiem jest metformina, ale nie zawsze jest dobrze tolerowana i dostatecznie skuteczna. Alternatywę stanowią glitazony, ale mogą nasilać niekorzystny rozwój tkanki tłuszczowej w niektórych regionach ciała w lipodystrofiach częściowych. Skuteczna insulinoterapia wymaga często stosowania dużych dawek tego hormonu” - prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński;
- „W chwili obecnej nie jest znane leczenie przyczynowe LD. Nie ma bowiem metody terapeutycznej, która spowodowałaby odbudowę zanikłej tkanki tłuszczowej. Dostępne metody leczenia mają na celu zapobieganie oraz leczenie powikłań metabolicznych schorzenia (tj. dyslipidemii, hipertriglicydemii oraz cukrzycy) i działają jedynie objawowo, bez wpływu na przyczynę ich powstawania. Częstość występowania tych powikłań w LD ocenia się jako wysoką, a w szczególności predysponowane są kobiety. Częstość występowania cukrzycy u kobiet z LD ocenia się na 50%, u mężczyzn na 18%. W przypadku miażdżycy (określanej na podstawie występowania choroby niedokrwiennej serca, zawału serca oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych) odpowiednio 45% i 12%. U 29% kobiet z LD odnotowano także epizod ostrego zapalenia trzustki w przebiegu ciężkiej hipertriglicydemii (Gary J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:1776-82). W badaniu NIH 991265/20010769 stężenie HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ lub hipertriglicydemię $\geq 5,65$ mmol/l stwierdzono u 31 z 41 uczestników badania z lipodystrofią częściową, z czego większość (97%) stanowiły kobiety. Z uwagi na przewlekły i postępujący przebieg schorzenia skuteczność konwencjonalnych sposobów terapii, zwłaszcza u pacjentów z nasiloną opornością na insulinę i bardzo wysokim stężeniem triglicerydów jest ograniczona.” - prof. dr hab. n. med. Joanna Oświęcimska.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Myalept we wskazaniu: lipodystrofia Dunningana w przebiegu lipodystrofii o dziedziczeniu dominującym związanej z mutacją w genie LMNA przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i the Cochrane Library. Przejrzano także dowody naukowe, wskazane przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.12.2018 r., z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w zał. 11.1. do niniejszego opracowania. W strategii wyszukiwania zastosowano kwerendy dotyczące populacji oraz ocenianej interwencji. W ramach wyszukiwania w PubMed uzyskano 60 wyników, w Embase – 162 wyniki, natomiast w the Cochrane Library – 14 wyników. Po usunięciu powtarzających się publikacji otrzymano 163 wyniki, które poddano selekcji.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. Selekcji abstraktów wykonywano dwuetapowo: na podstawie abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji. Selekcję badań prowadziło niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu. Zgodność analityków wynosiła 100%.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z lipodystrofią Dunningana w przebiegu lipodystrofii o dziedziczeniu dominującym związanej z mutacją w genie LMNA	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Interwencja	Myalept (metreleptyna)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Nie ograniczono	Nie określono
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metreleptyny w analizowanej populacji pacjentów	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); badania eksperymentalne; badania obserwacyjne; badania opisowe (opisy i serie przypadków); wytyczne kliniczne 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia (m.in. przeglądy niesystematyczne, publikacje pogładowe)
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, Publikacje dostępne w pełnym tekście 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia (m. in. abstrakty konferencyjne)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje, w których populację stanowili pacjenci z lipodystrofią Dunningana: Simha 2012 i Park 2007.

W ramach dodatkowej analizy, do opracowania włączono również publikacje Vazier 2016 oraz Ajluni 2016, w których lipodystrofię Dunningana raportowano u części pacjentów i przedstawiono dla nich oddzielne wyniki.

Poniżej przedstawiono charakterystykę odnalezionych badań.

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
analiza główna			
Park 2007 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Retrospektywne, jednoramiennie badanie opisowe. Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania z historyczną grupą kontrolną – pacjenci z GL (wyników tego porównania nie	Kryteria włączenia:* <ul style="list-style-type: none"> dziedziczna hipoleptynemia (stężenie leptyny w surowicy krwi < 5 ng/ml); zaburzenia metaboliczne typu hipertriglicydemia (>200 mg/dl); hiperinsulinemia (>30 μU/ml); 	<ul style="list-style-type: none"> poziom leptyny we krwi; poziom hemoglobiny glikowanej HbA1c; poziom tyreotropiny (TSH) we krwi; poziom hormonu wzrostu (GH) we krwi;

	<p>przedstawiono w niniejszym raporcie)</p> <p><u>Interwencja:</u> Rekombinowana ludzka leptyna podawana 2 razy na dobę (co 12 godzin). Dawka maksymalna wynosiła zwykle 0,08 mg/kg m.c. dziennie i dochodzono do niej w ciągu pierwszych 2 miesięcy terapii.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> od 2 do 4 lat</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 2000-2004 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca; • możliwość przestrzegania przez pacjenta zaleceń związanych z leczeniem analogiem leptyny i protokołem badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci z dyslipidemią zakażeni wirusem HIV</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 6 pacjentek</p>	<ul style="list-style-type: none"> • poziom insulinozależnego hormonu wzrostu (IGF-1); • poziom białka C-reaktywnego (CRP); • poziom wolnej tyroksyny (FT₄); • poziom insuliny; • poziom glukozy i tłuszczów we krwi; • poziom zapotrzebowania na energię i składniki odżywcze; • otluszczenie ciała
<p>Simha 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant z National Institutes of Health (R01-DK74959, M01-RR00633 I UL1-RR-024982), Southwest Medical Foundation oraz Amylin Pharmaceuticals Inc.</p>	<p>Jednoośrodkowe badanie obserwacyjne, bez zaślepienia, z 2 równoległymi grupami różniącymi się nasileniem choroby, którego celem było porównanie skuteczności leczenia leptyną u pacjentów z rodzinną częściową lipodystrofią, odmiana Dunningan (ang. familial partial lipodystrophy, Dunningan variety, FPLD) z ciężką hipoleptynią (ang. severe hypoleptinemia, SH) (leptyna w surowicy < 7 percentyla normy) względem pacjentów z umiarkowaną hipoleptynią (ang. moderate hypoleptinemia, MH) (leptyna w surowicy w 7-20 percentylu normy)</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metreleptyna: 0,08 mg/kg, podskórne iniekcje, podawana 2 razy dziennie; <p><u>Hipoteza:</u> odpowiedź na leczenie leptyną jest zależna od ciężkości hipoleptynemii</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 m-cy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety z klinicznymi objawami FPLD i poziomem leptyny w surowicy < 7 ng/ml (< 20 percentyla normy); • - SH: średnie stężenie leptyny: 1,9 ± 1,1 ng/ml (zakres: 0,38 do 3,69 ng/ml), • - MH: średnie stężenie leptyny: 5,3 ± 1,0 ng/ml (zakres: 4,1 do 6,9 ng/ml); • mutacja w genie LMNA, • co najmniej jedno zaburzenie metaboliczne: cukrzyca, poziom triglicerydów na czczo ≥ 30 μU/ml. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 24 kobiet</p> <p>SH: 14 MH: 10</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana stężenia triglicerydów we krwi, na czczo</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom glukozy i insuliny na czczo, • wrażliwość na insulinę, • poziom hemoglobiny A1c, • zawartość triglicerydów wątrobowych.
<p>Ajluni 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Opis serii przypadków, badanie rozszerzonego dostępu (ang. <i>expanded access trial</i>)</p> <p><u>Interwencja</u> Metreleptyna podawana podskórnie 2 razy na dobę. Dawka w pierwszym tygodniu wynosiła 0,02 mg/kg m.c., w 2 tygodniu 0,04 mg/kg m.c., następnie dawkę dostosowywano w zależności od odpowiedzi pacjenta. Maksymalna dawka wynosiła 0,08 mg/kg m.c. W przypadku wystąpienia problemów z tolerancją dopuszczalnie było obniżenie dawki. Jeżeli po roku terapii występowała stabilizacja ocenianych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni w wieku ≥5 lat; • u kobiet w wieku rozrodczym: <ul style="list-style-type: none"> -niekarmiące; -negatywny wyn k testu ciążowego; -stosowanie skutecznej metody antykoncepcji; • potwierdzona przez lekarza lipodystrofia; • z co najmniej jednym z wymienionych zaburzeń metabolicznych: <ul style="list-style-type: none"> - cukrzyca (poziom glukozy we krwi na czczo > 126 mg/dl lub poziom HbA_{1c} >6,5%); - hipertriglicerydemia zdefiniowana jako poziom triglicerydów na czczo >200mg/dl; • w przypadku nieletnich zgoda prawnych opiekunów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nosiciele HIV; 	<ul style="list-style-type: none"> • poziom hemoglobiny glikowanej HbA_{1c}; • poziom glukozy we krwi; • poziom triglicerydów; • poziom aminotransferazy alaninowej i asparaginowej; • zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem (TEAEs, ang. treatment-emergent adverse events)

	<p>parametrów biochemicznych można było zmniejszyć częstość podań leku do raz na dobę. Pacjenci mogli stosować inne leki obniżające poziom glukozy i/lub tłuszczów i w porozumieniu z lekarzem modyfikować ich dawkę.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 rok</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 2009-2015 r. data odcięcia dla danych z omawianej publikacji – marzec 2012 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> choroba zakaźna wątroby; nabyta lipodystrofia z zaburzeniami hematologicznymi; alergia na białka pochodzące od <i>E.coli</i>, lub nadwrażliwość na jakikolwiek inny składnik podawanych leków; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 23 pacjentów z częściową lipodystrofią, z czego <u>10 z lipodystrofią Dunningana</u></p>	
<p>Vatier 2016</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> DHOS-INSERM (Translational 208 clinical research 2010); ICAN Foundation (grant ANR-10-IAHU); the National Program for Diabetes Research (PNRD/ARD) Grants dla autorów publikacji od: the Conseil Régional d'Ile de France (Cardiovasculaire-Obésité-Diabète Domaine d'Intérêt Majeur), the Société Francophone du Diabète.</p>	<p>Nierandomizowane, opisowe badanie prospektywne, w którym oceniano wpływ terapii metrelleptyną na wrażliwość i wydzielanie insuliny u pacjentów z lipodystrofią.</p> <p><u>Interwencja:</u> Metrelleptyna (Amylin/Bristol-Myers-Squibb/AstraZeneca Pharmaceuticals) stosowana raz dziennie we wstrzyknięciach podskórnych w początkowej dawce 0,02 mg/kg, po pierwszym miesiącu zwiększonej do 0,08 mg/kg i utrzymana w tej dawce przez co najmniej 6 tygodni. Co 3 miesiące dawkę modyfikowano odpowiednio do skuteczności, wyników badań i tolerancji przez pacjenta. Średnia dzienna dawka w 12 miesiącu terapii wyniosła 0,10 mg/kg +/- 0,02^A.</p> <p><u>Czas terapii:</u> 12 miesięcy</p>	<p>Do badania włączano pacjentów > 16 r.ż. z wrodzoną lub nabytą, częściową lub uogólnioną lipodystrofią, z cukrzycą i niskim poziomem leptyny biorących udział w programie terapii metrelleptyną, którzy zgodzili się na ocenę metaboliczną w ciągu roku terapii metrelleptyną (zatwierdzone przez komisję etyczną: Comité de Protection des Personnes).</p> <p><u>Liczebność:</u> 16 pacjentów, w tym 9 pacjentów z częściową wrodzoną lipodystrofią z mutacją w genie LMNA, 1 pacjent z mutacją PPARγ, 1 pacjent – PLIN1. 5 pacjentów miało całkowitą wrodzoną lipodystrofię związaną z mutacją w AGPAT2.</p> <p><u>Lipodystrofię Dunningana raportowano u 7 pacjentów (44%)</u> (pacjenci 1, 2, 7, 8, 9, 10, 12).</p>	<p>ocena metaboliczna, w ramach której przeprowadzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> miar wydzielania insuliny w fazie wczesnej – AIR (acute insulin response to an intravenous bolus of glucose); kłamry hiperglikemiczne (wskaźnik zużycia glukozy do stężenia insuliny – M/I, wykorzystano jako oszacowaną wrażliwość na insulinę)^B; kłamry normoglikemiczno-hiperinsulinowe (wskaźnik zużycia glukozy stymulowany insuliną - M-value)^C; wielkość wydzielania insuliny (ISR, insulin secretion rates)^C; wskaźnik wydolności komórek beta trzustki (DI, disposition index)^C; wyniki biochemiczne (HbA1c).. <p>Korzystny wpływ metrelleptyny na kontrolę glukozy zdefiniowano jako 0,5-punktowy spadek w HbA1c lub stabilizację HbA1c z jednoczesnym obniżeniem o >50% w całkowitej dziennej dawki insuliny lub doustnych leków przeciw cukrzycowych lub przerwanie jednej grupy doustnych leków przeciw cukrzycowych w ciągu przyjętego czasu terapii.</p>

^A Wyniki przedstawiano jako średnia +/- standardowy błąd średniej (SEM).

^B Mierzone u 4 pacjentów (pacjenci od 1 do 4, w tym u 2 pacjentów z lipodystrofią Dunningana).

^C Mierzone u 12 pacjentów (pacjenci od 5 do 16, w tym u 5 pacjentów z lipodystrofią Dunningana).

* do badania włączono 6 pacjentek z lipodystrofią Dunningana

Analizy Agencji przeprowadzili ocenę jakości badań włączonych do niniejszego opracowania.

Badania: Simha 2012, Park 2007, Ajluni 2016 oraz Vatieer 2016 zostały ocenione wg skali NICE³ i uzyskały odpowiednio: 5/8 pkt, 6/8 pkt, 7/8 pkt i 5/8 pkt. Szczegółową ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Ocena badań wg skali NICE

Pytanie	Simha 2012	Park 2007	Ajluni 2016	Vatieer 2016
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	NIE	NIE	TAK	NIE
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK	TAK	TAK	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	NIE	TAK	TAK	NIE
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	TAK	TAK	TAK
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE	NIE	NIE	NIE
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK	TAK	TAK	TAK
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	TAK	TAK	TAK	TAK
Wynik	5/8 pkt	6/8 pkt	7/8 pkt	5/8 pkt

Ograniczenia jakości badań:

- w badaniach Simha 2012 i Park 2007 populacja nie była liczna (odpowiednio 24 i 6 pacjentów), ponadto włączono wyłącznie kobiety natomiast w badaniach Vatieer 2016 i Ajluni 2016 lipodystrofia Dunningana występowała u odpowiednio: 7 (44%) i 10 (43%) pacjentów. Należy jednak zwrócić uwagę iż przedmiotowe zlecenie jest chorobą ultra-rzadką;
- we wszystkich włączonych badaniach nie zastosowano komparatora;
- we wszystkich włączonych badaniach oceniano wyłącznie surogatowe punkty końcowe, nie oceniano jakości życia, OS, PFS.
- krótki czas obserwacji (najwyżej 12 miesięcy).

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki istotne statystycznie (IS) zostały **pogrubione**.

Główna analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Simha 2012

Ze względu na brak wykazanych istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi na leczenie leptyną pomiędzy porównywanymi grupami (SH vs MH) w odniesieniu do pierwszorzędkowych i drugorzędowych punktów końcowych, autorzy badania przedstawili również wyniki łączne dla obu grup. Po zastosowaniu terapii metreleptyną, stwierdzono znaczący spadek stężenia triglicerydów w osoczu, zmniejszenie stężenia tłuszczu wątroby, insuliny na czczo, stężenie AUC (powierzchnia pod krzywą; ang. area under the curve) insuliny podczas OGTT, wartości k, masy ciała, tkanki tłuszczowej, obwodu bioder, grubości fałdy brzusznej, REE oraz poziomu aminotransferazy asparaginianowej.

W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki zarówno dla poszczególnych ramion badania i wyniki łączne. Ze względu na fakt, iż w obu grupach stosowano metreleptynę, w niniejszym raporcie nie przedstawiano wyników odnoszących się do porównania SH vs MH.

Zmiany poziomu leptyny w surowicy

Stosowanie metreleptyny jako terapii zastępczej w obu ocenianych grupach w 3. miesiącu obserwacji powodowało zwiększenie poziomu leptyny do górnej granicy normy, stężenie to utrzymywało się do końca okresu

³ NICE: Quality assessment for Case series (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> dostęp: 10.01.2019 r.)

obserwacji (6 miesięcy). Pod koniec badania mediana poziomu leptyny w grupie SH wynosiła 33,4 ng/ml, a w grupie MH: 49,1 ng/ml.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – zmiany poziomu leptyny w surowicy

Punkt końcowy	SH N=14	MH N=10
Zmiana poziomu leptyny w surowicy w 6. miesiącu obserwacji, mediana (zakres) [ng/ml]	33,4 (7,4 – 101,3)	49,1 (12,2 – 78,3)

U wszystkich pacjentów po zastosowaniu terapii metreleptyną poziom leptyny w surowicy istotnie statystycznie wzrósł względem wartości początkowych.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – poziom leptyny w surowicy, wyniki łączne dla obu grup

Punkt końcowy	SH + MH			Wartość p
	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.	
Poziom leptyny [ng/ml] (zakres)	5,6 (4,5-7,6)	34,6 (15,2-64,9)	48,1 (25,2-68,0)	p<0,0001

Stężenie lipidów w surowicy

Mediana stężenia triglicerydów w surowicy mierzonego na czczo, po 6 miesiącach stosowania metreleptyny spadła IS względem wartości początkowych w obu grupach, odpowiednio SH: z 228 do 183 mg/dl (p=0,04), MH: z 423 do 339 mg/dl (p=0,02). Zmiany (spadek) były porównywalne w obu grupach (19% vs 17%; p=0,96). Stężenie całkowitego cholesterolu i lipoprotein wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein, HDL) nie uległy znamiennej statystycznie zmianie po zastosowaniu terapii metreleptyną.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – stężenie lipidów w surowicy w podziale na oceniane grupy

Punkt końcowy	SH			Wartość p	MH			Wartość p
	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.		0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.	
Cholesterol całkowity [mg/dl]	185 ± 46	190 ± 34	169 ± 28	bd	237 ± 66	197 ± 71	242 ± 134	bd
Triglicerydy (zakres)[mg/dl]	228 (180-506)	181 (160-253)	183 (116-220)	p=0,04	423 (295-813)	319 (177-630)	339 (275-359)	p=0,02
HDL [mg/d]	34,0 ± 8,3	37,0 ± 9,0	35,4 ± 9,3	bd	33,2 ± 6,5	32,7 ± 2,8	33,8 ± 5,0	bd

Łącznie, w grupie wszystkich pacjentów, u których zastosowano terapię metreleptyną, po 6. miesiącach obserwacji, istotnie statystycznie zmniejszyło się stężenie triglicerydów w surowicy względem wartości początkowych (287 vs 210, p=0,001). Natomiast zmiany odnoszące się do poziomu cholesterolu całkowitego i HDL nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – stężenie lipidów w surowicy, wyniki łączne dla obu grup

Punkt końcowy	SH + MH			Wartość p
	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.	
Cholesterol całkowity [mg/dl]	206 ± 59	193 ± 51	200 ± 94	p=0,31
Triglicerydy (zakres)[mg/d]	287 (214-259)	227 (169-392)	210 (139-333)	p=0,001
HDL [mg/d]	33,7 ± 7,5	35,5 ± 7,4	34,7 ± 7,7	p=0,41

Metabolizm glukozy

Stężenie glukozy na czczo, stężenie AUC (ang. *area under the curve*) glukozy podczas doustnego testu obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test, OGTT) oraz poziom HbA1c po zastosowaniu terapii metreleptyną nie zmieniły się istotnie statystycznie w żadnej z ocenianych grup. Wartość k (ang. *k value*), która jest wskaźnikiem zmniejszania się poziomu glukozy podczas testu tolerancji insuliny, wzrosła w grupie SH z 0,98 na początku badania do 1,24% po 6 miesiącach terapii (p=0,01), a w grupie MH odpowiednio z 1,1 do 1,27% (p=0,4).

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – metabolizm glukozy w podziale na oceniane grupy

Punkt końcowy	SH			MH		
	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.
Glukoza na czczo [mg/dl] (n)	111 ± 40 (14)	111 ± 23 (11)	106 ± 32 (11)	111 ± 36 (10)	109 ± 40 (10)	97 ± 24 (9)

Punkt końcowy	SH			MH		
	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.
Insulina na czczo [μU/ml] (n)	39,7 ± 32,1 (6)	26,0 ± 15,8 (6)	30,1 ± 23,9 (4)	62,2 ± 45,3 (5)	52,9 ± 56,2 (6)	42,9 ± 52,7 (5)
HbA1c [%](n)	6,7 ± 1,7 (14)	6,3 ± 1,6 (11)	6,3 ± 1,5 (10)	6,4 ± 1,8 (10)	6,3 ± 2 (10)	6,7 ± 2,6 (9)
Wartość k (n)	0,98 ± 0,63 (13)	1,26 ± 0,55 (9)	1,24 ± 0,49 (10)*	1,10 ± 0,35 (7)	1,25 ± 0,4 (5)	1,27 ± 0,66 (5)
Glukoza AUC [mg/dl x mln] (n)	17,112 ± 2,067 (6)	16,597 ± 1,670 (6)	18,208 ± 1 787 (4)	20,319 ± 3,717 (7)	18,845 ± 4,991 (7)	18,229 ± 5,031 (7)
Insulina AUC [mg/dl x mln] (n)	42,212 ± 29,681 (6)	33,167 ± 17,036 (6)	32,908 ± 23,223 (4)	54,586 ± 45,737 (5)	31,987 ± 24,313 (6)	33,073 ± 34,443 (5)

* Wartość p dla tej wartości w porównaniu z wartością początkową: p<0,05.

Po zastosowaniu terapii metrelleptyną, stwierdzono istotny statystycznie spadek względem wartości początkowych: insuliny na czczo (z 35,3 do 18,7 μU/ml; p=0,04), stężenia AUC insuliny podczas OGTT (z 39 512 do 19 133; p=0,03) oraz wzrost odsetka dla wartości k (z 1,02 do 1,25%; p=0,007). Zmiany pozostałych ocenianych punktów końcowych związanych z metabolizmem glukozy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – metabolizm glukozy, wyniki łączne dla obu grup

Punkt końcowy	SH + MH			Wartość p
	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.	
Glukoza na czczo [mg/dl] (n)	111,4 ± 37,2 (24)	106,6 ± 377 (22)	101,6 ± 28,4 (20)	p=0,06
Insulina na czczo, średnia lub mediana [μU/ml] (zakres) (n)	35,3 (20,7-91,9) (11)	24,5 (18,3-43,1) (12)	18,7 (17,8-28,8) (9)	p=0,04
HbA1c [%](n)	6,5 ± 1,7 (24)	6,3 ± 1,8 (21)	6,5 ± 2,0 (19)	p=0,59
Wartość k [%] (n)	1,02 ± 0,54 (13)	1,26 ± 0,49 (14)	1,25 ± 0,53 (15)	p=0,007
Glukoza AUC, średnia lub mediana (n)	18 839 ± 3 385 (13)	17 808 ± 3 870 (13)	182 221* ± 4 018 (11)	p=0,28
Insulina AUC, średnia lub mediana (zakres) (n)	39 512 (19 172-70 095) (11)	28 011 (16 366-45 879) (12)	19 133 (14 889-50 852) (9)	p=0,03

*wynik z Simha 2012 suplement – istnieje ryzyko iż został błędnie wprowadzony, różnica o rząd wiekości względem wyników z 0 i 3 miesiąca.

Stłuszczenie wątroby

Mediana wewnątrzwątrobowych lipidów, po 6. miesiącach stosowania metrelleptyny, w obu grupach zmniejszyła się względem wartości początkowych, w grupie SH: z 8,8% do 4,9%, a w grupie MH: z 23,7% do 9,2%. Zmiany w obu grupach były istotne statystycznie (dla obu: p<0,005). Stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy nie zmieniło się znacząco po zastosowaniu ocenianej interwencji, z wyjątkiem istotnego statystycznie zmniejszenia się stężenia aminotransferazy asparaginianowej jedynie w grupie SH z 24,2 na początku badania do 20,0 IU/l po 6 miesiącach terapii (p=0,02).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – parametry wątrobowe w podziale na oceniane grupy

Punkt końcowy	SH			MH		
	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.
Wewnątrzwątrobowe lipidy [%] (zakres)	8,8 (5,2-11,9)	3,4 (1,6-5,9)*	4,9 (1,6-11,6)*	23,7 (10,2-34,2)	9,7 (7,4-30,6)**	9,2 (7,3-35,3)**
ALT [U/]	25,0 ± 11,3	22,1 ± 10,3	20,6 ± 8,0	34,4 ± 17,1	29,9 ± 20,2	35,2 ± 29,1
AST [U/l]	24,2 ± 9,0	21,5 ± 8,1	20,0 ± 8,2***	26,3 ± 8,0	23,6 ± 10,1	24,8 ± 13,6

* Wartość p dla tej wartości w porównaniu z wartością początkową: p<0,001; ** Wartość p dla tej wartości w porównaniu z wartością początkową: p<0,01; *** Wartość p dla tej wartości w porównaniu z wartością początkową: p<0,05.

Łącznie, w u obu grupach, po zastosowaniu 6. miesięcznej terapii metrelleptyną istotnie statystycznie zmniejszył się względem wartości początkowych odsetek wewnątrzwątrobowych lipidów (z 10,2% do 8,2%, p<0,0001) oraz AST (z 25,0 do 22,0; p=0,01). Również zmniejszeniu uległo stężenie ALT, jednak zmiana nie osiągnęła istotności statystycznej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – parametry wątrobowe, wyniki łączne dla obu grup

Punkt końcowy	SH + MH			Wartość p
	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.	
Wewnątrzwątrobowe lipidy [%] (zakres)	10,2 (5,6-23,7)	5,9 (2,3-14,6)	8,2 (1,6-19,2)	p<0,0001

Punkt końcowy	SH + MH			Wartość p
	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.	
ALT [U/l]	28,7 ± 14,3	25,4 ± 15,4	26,8 ± 20,5	p=0,10
AST [U/l]	25,0 ± 8,5	22,4 ± 8,8	22,0 ± 10,7	p=0,01

Pomiary antropometryczne i wydatek energetyczny

W grupie pacjentów z SH masa ciała zmniejszyła się po 6 miesiącach względem wartości początkowej o 2,4%, a w grupie MH o 5,3%, zmiany te w obu grupach były istotne statystycznie (dla obu grup: $p < 0,001$). Również zawartość tkanki tłuszczowej, po 6 miesiącach względem wartości początkowej po zastosowaniu terapii metreleptyną w obu grupach uległa istotnej statystycznie redukcji, w grupie SH o 12,3%, a w grupie MH o 11,7% (dla obu grup: $p < 0,01$). W żadnej z ocenianych grup nie stwierdzono zmian szkieletowej masy mięśniowej po zastosowaniu leczenia metreleptyną. Również w żadnej z grup nie wykazano znaczących zmian obwodu talii oraz stosunku obwodu talii do bioder względem wartości początkowych, przy czym obwód bioder zmniejszył się IS w obu grupach. Pomiary fałdów skórnych wykonane w różnych miejscach ciała w grupie MH wykazały brak różnic względem wartości początkowych po zastosowaniu terapii metreleptyną, natomiast w grupie SH zaobserwowano tendencję do redukcji fałdu skórniego w okolicach podbródka i biodra, ale wykazane różnice nie były istotne statystycznie. Wraz ze spadkiem masy ciała, w 6. miesiącu obserwacji zmniejszeniu uległ także spoczynkowy wydatek energetyczny (ang. resting energy expenditure, REE), w grupie SH: z 1 331 kcal/d do 1 215 kcal/d ($p = 0,01$), a w grupie MH: z 1 618 kcal/d do 1 302 kcal/d ($p = 0,13$). W żadnej z ocenianych grup nie stwierdzono zmian w odniesieniu do współczynnika oddechowego (ang. respiratory quotient).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – pomiary antropometryczne w podziale na oceniane grupy

Punkt końcowy	SH			MH		
	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.
Masa ciała [kg]	63,2 ± 11,4	62,1 ± 12,0*	61,8 ± 12,3**	71,2 ± 5,9	68,7 ± 7,6*	67,4 ± 7,9 **
Tkanka tłuszczowa [%]	17,2 ± 3,4	13,8 ± 3,2	15,1 ± 3,1*	18,8 ± 2,9	17,1 ± 6,0	16,6 ± 3,5*
Obwód talii [cm]	78,9 ± 7,4	77,8 ± 7,2	77,3 ± 8,5	85,6 ± 8,0	80,6 ± 5,6	82,3 ± 10,4
Obwód bioder [cm]	89,9 ± 5,4	88,7 ± 5,7***	88,5 ± 5,5***	94,6 ± 3,0	92,0 ± 4,1**	91,8 ± 5,2**
Masa mięśni szkieletowych [kg]	28,5 ± 5,4	26,9 ± 1,3	29,1 ± 5,4	31,7 ± 2,9	27,1 ± 4,2	30,6 ± 4,1

** Wartość p dla tej wartości w porównaniu z wartością początkową: $p < 0,01$; Wartość p dla tej wartości w porównaniu z wartością początkową: $p < 0,001$; *** Wartość p dla tej wartości w porównaniu z wartością początkową: $p < 0,05$.

W odniesieniu do obu grup, po zastosowaniu terapii metreleptyną, po 6 miesiącach stwierdzono, względem wartości początkowych, istotny statystycznie spadek masy ciała (z 66,6 do 64,3 kg; $p < 0,0001$), zawartości tkanki tłuszczowej (z 17,8 do 15,7%; $p = 0,0003$), obwodu bioder (z 91,8 do 89,8 cm; $p < 0,0001$), grubości fałdy skórnej mierzonej na łopatce (z 17,1 do 16,0 mm; $p = 0,04$) i na brzuchu (z 12,4 do 9,9 mm; $p = 0,046$) oraz REE (z 1 421 do 1 244 kcal/d; $p = 0,003$).

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – pomiary antropometryczne, wyniki łączne dla obu grup

Punkt końcowy	SH + MH			Wartość p
	0. mies. obs.	3. mies. obs.	6. mies. obs.	
Masa ciała [kg]	66,6 ± 10,2	65,3 ± 10,4	64,3 ± 10,7	p < 0,0001
Tkanka tłuszczowa [%]	17,8 ± 3,2	15,1 ± 4,1	15,7 ± 10,7	p = 0,0003
Obwód talii [cm]	81,5 ± 8,2	79,1 ± 6,5	79,4 ± 9,3	p=0,18
Obwód bioder [cm]	91,8 ± 5,0	90,3 ± 5,2	89,8 ± 5,5	p < 0,0001
Stosunek obwodu talii do obwodu bioder	0,89 ± 0,06	0,88 ± 0,05	0,88 ± 0,08	p=0,50
Grubość fałdy skórnej – podbródek [mm]	11,5 ± 6,1	9,2 ± 4,5	9,6 ± 5,7	p=0,18
Grubość fałdy skórnej – łopatka [mm]	17,1 ± 5,8	17,3 ± 7,0	16,0 ± 6,2	p = 0,04
Grubość fałdy brzusznej [mm]	12,4 ± 5,0	12,4 ± 4,7	9,9 ± 3,6	p = 0,046
Grubość fałdy skórnej – biodro [mm]	11,84,5	11,5 ± 3,3	11,1 ± 3,7	p=0,13
Masa mięśni szkieletowych [kg]	29,8 ± 4,8	27,0 ± 2,3	29,7 ± 4,9	p=0,17
REE [kcal/d]	1 421 ± 351	1 278 ± 234	1 244 ± 154	p = 0,003

Korelacja wyjściowego poziomu leptyny ze zmianami stężenia triglicerydów w surowicy

Wyjściowy poziom leptyny w surowicy nie był skorelowany z redukcją triglicerydów w surowicy w żadnej z grup, ani gdy analizowano wyniki dla obu grup razem ($r=0,05$, $p=0,8$). Podobnie, początkowy poziom leptyny nie był skorelowany z redukcją zawartości triglicerydów w wątrobie ($r=0,01$; $p=0,97$) ani z masą ciała ($r=-0,03$; $p=0,9$).

Zdarzenia niepożądane

W grupie wszystkich pacjentów stosujących metreleptynę u 2 pacjentów stwierdzono wystąpienie łagodnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, które ustąpiły bez żadnej interwencji. U jednego pacjenta zareportowano hipoglikemię wymagającą korekty (zmniejszenia) dawki insuliny.

Park 2007

Charakterystyka początkowa populacji

Średni wiek pacjentów wynosił 46 lat (zakres 33-64 lata), ilość tkanki tłuszczowej wynosiła na początku średnio 21,6 % (zakres 13,7-27,3%), poziom leptyny $3,8 \pm 0,3$ ng/dl, BMI w zakresie $23,2 \pm 0,8$ kg/m². Dwie pacjentki miały wcześniej zapalenie trzustki. Jedna z tych pacjentek miała dodatkowo poważną chorobę tętnic wieńcowych i wymagała 4 zabiegów angioplastyki. U innej pacjentki w trakcie badań wykryto łagodne objawy kardiologiczne i rozpoczęto ich leczenie. 5 pacjentek, pomimo prób leczenia lekami przeciwcukrzycowymi, chorowało na cukrzycę (poziom glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl i/lub HbA_{1c} $\geq 7\%$). U 5 pacjentek występowała hipertriglicydemia (>150 mg/dl, średnia 749 mg/dl, zakres 114 – 2324 mg/dl) pomimo stosowania leczenia fibratami, statynami i niacyną. Średni poziom HDL był niski (40 ± 3 mg/dl). Poziomy całkowitego cholesterolu oraz LDL były umiarkowanie podwyższone i wynosiły odpowiednio 280 ± 49 i 135 ± 4 mg/dl. Pacjentki miały łagodnie-umiarkowanie powiększone wątroby (średnia objętość 2138 cm³, zakres 1274-3135 cm³) waz z współtowarzyszącym niealkoholowym stłuszczeniem wątroby. Jedna pacjentka miała podwyższony poziom CRP.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych ocenianych w przedmiotowym badaniu.

Tabela 20 Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych z badania Park 2007 w okresie od początku badania do 12 miesiąca obserwacji

Punkt końcowy (jednostki/norma)	czas pomiaru				p
	wartość początkowa	4 miesiące	8 miesięcy	12 miesięcy	
leptyna (ng/ml)	3,8 ± 0,3	25,5 ± 5,2	23,1 ± 5,7	37,4 ± 15,6	0,038
glukoza na czczo (70-99mg/dl)	190 ± 26	140 ± 18	138 ± 11	151 ± 15	0,006
HbA _{1c} (4,8-6,4%)	8,4 ± 0,6	7,3 ± 0,5	7,9 ± 0,4	8,0 ± 15	0,069
triglicerydy (<150 mg/dl)	749 ± 331	260 ± 58	342 ± 99	510 ± 269	0,097
HDL (mg/dl)	40 ± 3	36 ± 3	39 ± 3	36 ± 5	0,468
LDL (59-99 mg/dl)	135 ± 4	132 ± 8	121 ± 8	118 ± 8	0,052
całkowity cholesterol (100-200 mg/dl)	280 ± 49	201 ± 4	232 ± 31	231 ± 41	0,012
GH na czczo (0,0-10,0 ng/ml)	0,6 ± 0,5	0,8 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,8 ± 0,4	0,801
IGF-1 (182-780 ng/ml)	108 ± 23	139 ± 33	106 ± 41	103 ± 22	0,043
CRP (<0,80 mg/dl)	0,42 ± 0,02	0,40 ± 0,00	0,50 ± 0,04	0,46 ± 0,04	0,364
TSH (0,4-4,0 µIU/ml)	1,27 ± 0,34	1,42 ± 0,45	1,51 ± 0,57	1,69 ± 0,56	0,456
FT ₄ (0,8-1,9 ng/dl)	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,069
objętość wątroby (cm ³)	2138 ± 249	1898 ± 242	1938 ± 172	1967 ± 262	0,055
waga (kg)	62,1 ± 2,9	59,3 ± 2,8	59,6 ± 3,2	60,2 ± 2,6	0,032
BMI (kg/m ²)	23,3 ± 0,8	22,3 ± 0,7	22,7 ± 0,5	22,7 ± 0,5	0,024
ilość tkanki tłuszczowej (%)	21,6 ± 1,9	20,2 ± 1,8	20,1 ± 1,5	20,2 ± 1,6	0,069
zapotrzebowanie energetyczne (kJ/24h)	5824* ± 649	5620 ± 411	5189 ± 921	5096 ± 451	0,761

*w publikacji źródłowej w tabeli z wynikami podano wartość 5096 kJ/24h, natomiast przy omawianiu wyników wskazano wartość 5824 kJ/24h.

U pacjentek nastąpił w ciągu 12 miesięcy istotny statystycznie spadek wagi (z 62,1 do 60,2 kg, p=0,032) i wskaźnika BMI (z 23,2 do 22,7, p = 0,024) przy jednoczesnym braku takich zmian w dobowym zapotrzebowaniu na energię (spadek z 5824 do 5096 kJ/24h).

Na początku badania wszystkie pacjentki cierpiały na poważną hipertriglicydemię. Po 4 miesiącach leczenia metreleptyną nastąpił spadek poziomu triglicerydów średnio o 65%. U 1 z pacjentek wystąpił spadek poziomu triglicerydów w 4 miesiącu, jednak później (w 8 i 12 miesiąc badania) ich poziom się wahał. Pacjentka nie przyjmowała zalecanych dawek leptyny oraz leków obniżających poziom tłuszczów (które obejmowały niacinę i fenofibraty). Analiza zmian

poziomu triglicerydów z wyłączeniem tej pacjentki wskazywała na wystąpienie IS spadku ich poziomu ($p = 0,026$, dla analizy całej populacji $p = 0,097$). Poziom całkowitego cholesterolu spadł i różnica była istotna statystycznie (z 280 mg/dl na początku badania do 231 mg/dl po 12 miesiącach terapii, $p = 0,012$), spadł również poziom LDL, jednak ten spadek nie był IS (z 135 mg/dl na początku badania do 118 mg/dl po 12 miesiącach terapii, $p = 0,052$). Poziom HDL był niski na początku badania i nie zmienił się znamienne statystycznie w trakcie jego trwania. Ilość tkanki tłuszczowej oraz objętość wątroby spadły w niewielkim stopniu i różnice nie były istotne statystycznie (odpowiednio $p = 0,069$ i $p = 0,761$).

W trakcie badania u pacjentek wystąpił znamienno statystycznie spadek poziomu glukozy na czczo (z 190 mg/dl na początku badania do 151 mg/dl po 12 miesiącach, $p = 0,006$). U pacjentek nie nastąpił jednak istotny statystycznie spadek poziomu HbA_{1c} (8,4% na początku badania vs 8% po 12 miesiącach), co wskazuje na trwałe upośledzenie tolerancji glukozy i poposiłkową hiperglikemię. Wyniki testu na tolerancję doustnej glukozy były nieprawidłowe na początku badania i pomimo spadku w trakcie badania poziomu glukozy na czczo, wyniki testu na tolerancję doustnej glukozy nie poprawiły się w trakcie terapii metreleptyną. Było to powiązane z niewielką zmianą poziomu insuliny po podaniu glukozy zarówno na początku badania, jak i po terapii metreleptyną. Wrażliwość na insulinę, mierzona za pomocą testu tolerancji insuliny, poprawiła się po 4 miesiącach terapii metreleptyną i utrzymała się do końca badania. Prawdopodobnie doprowadziło to do poprawy poziomu glukozy na czczo.

Terapia rekombinowaną ludzką leptyną była dobrze tolerowana przez wszystkie pacjentki. Dla 2 pacjentek wystąpiły trudności w ocenie compliance. Przerwanie u nich leczenia metreleptyną nie było spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych. U 1 pacjentki, w trakcie leczenia przewlekłego zapalenia trzustki, które prowadzono przed rozpoczęciem terapii leptyną, wystąpiło uzależnienie od opiatów. Pacjentka została usunięta z badania po 1,5 roku.

W trakcie badania wykazano, iż zastosowanie ludzkiej rekombinowanej leptyny w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi jest niewystarczające do normalizacji glikemii większości pacjentek. Było to po części spowodowane ograniczoną odpowiedzią na insulinę, która została wywołana długotrwałą insulinopornością oraz niewydolnością komórek beta trzustki.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla całego okresu obserwacji z badania Park 2007 z wyłączeniem 2 pacjentek, u których wystąpił noncompliance, dotyczące parametrów i leczenia diabetologicznego.

Tabela 21 Wyniki badania dla pacjentek z „compliance” z badania Park 2007 dotyczące parametrów i leczenia diabetologicznego

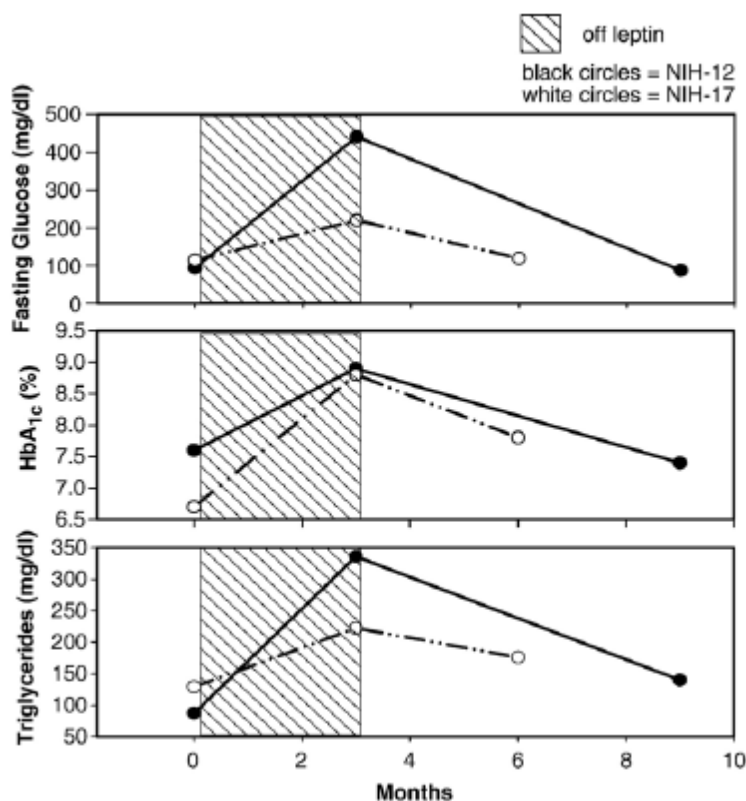
Punkt końcowy (jednostki)	Pacjentka 1		Pacjentka 2		Pacjentka 3		Pacjentka 4	
	czas leczenia metreleptyną (miesiące)							
	0	54	0	30	0	30	„Baseline”*	30
triglicerydy (mg/dl)	802	164	198	87	550	129	114	229
poziom glukozy na czczo (mg/dl)	267	73	181	100	259	123	179	128
HbA _{1c} (%)	9,5	4,5	9,0	7,6	9,7	6,7	8,6	6,1
doustne leki przeciwcukrzycowe	pioglitazon	pioglitazon	rozyglitazon, glibenklamid	rozyglitazon	glibenklamid	rozyglitazon	pioglitazon, metformina	pioglitazon, metformina, glimepiryd
dzienna dawka insuliny (U)	110	40	0	50	0	60	0	0

*w publikacji Park 2007 nie przedstawiono różnicy między „baseline” a 0

U pacjentki nr 4 przed rozpoczęciem badania nie było konieczne podawanie insuliny i ten stan został utrzymany w trakcie terapii rekombinowaną ludzką leptyną (pacjentka przyjmowała również leki z grupy pochodnych sulfonilomocznika). Pacjentka nr 1 przed rozpoczęciem badania była leczona za pomocą insuliny i w trakcie terapii rekombinowaną ludzką leptyną udało się obniżyć dawkę insuliny o ponad połowę (z 110 U do 40 U).

Dwie pozostałe pacjentki (nr: 2 i 3) w trakcie badania zaczęto leczyć umiarkowanymi dawkami insuliny, dzięki którym prawie uzyskano u nich docelową kontrolę glikemii. W celu sprawdzenia czy rekombinowana ludzka leptyna jest skuteczna w kontroli glikemii u tych pacjentek, zaprzestano jej podawania na 3 miesiące. Po tym okresie u pacjentek wystąpił gwałtowny wzrost poziomu triglicerydów, poziomu glukozy na czczo i HbA_{1c}. Następnie wznowiono terapię rekombinowaną ludzką leptyną i u pacjentek w ciągu kolejnych 3-6 miesięcy nastąpiła powtórna poprawa wcześniej wymienianych parametrów. W trakcie przerwy w leczeniu rekombinowaną ludzką leptyną inne leki podawano bez zmian (insulina, doustne leki przeciwcukrzycowe i środki obniżające poziom lipidów). Szczegółowe dane przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 1. Zmiany poziomu triglicerydów, glukozy na czczo oraz HbA_{1c} u pacjentek nr 2 i 3 w trakcie przerwania terapii rekombinowaną ludzką leptyną (NIH-12 – pacjentka nr 2, NIH-17 – pacjentka nr 3). Źródło Park 2007.



Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa:

Ajluni 2016

Charakterystyka początkowa populacji

Mediana wieku pacjentów wynosiła 47 lat i były to w większości kobiety. Mediana poziomu leptyny przed rozpoczęciem badania wynosiła 14,8 ($\pm 10,3$) ng/ml. U pacjentów występowały i były leczone następujące choroby współtowarzyszące: hipertriglicerydemia (n=13), nadciśnienie (n=16), cukrzyca (n=17), stłuszczenie wątroby (n=18). Średni poziom HbA_{1c}i glukozy na czczo wynosiły odpowiednio: 7,9% ($\pm 1,5\%$) i 401,9 mg/dl ($\pm 537,1$ mg/dl). U 22 pacjentów występowały klinicznie znaczące objawy cukrzycy i/lub hipertriglicerydemii. Połowa pacjentów stosowała insulinę z lub bez doustnych leków obniżających poziom glukozy. Również połowa pacjentów, w ramach terapii hipertriglicerydemii, stosowała fibraty z lub bez oleju rybnego lub statyn.

W momencie odcięcia zbierania danych dla opisywanej publikacji były dostępne informacje dla ograniczonej liczby pacjentów, różnej w poszczególnych punktach czasowych. W poniższej tabeli przedstawiono opublikowane wyniki dotyczące pacjentów z dyslipidemią częścią Dunningana.

Tabela 22. Wyniki badania Ajluni 2016 dla pacjentów z dyslipidemią częściową Dunningana

Pacjent	Czas obserwacji (miesiące)	Poziom leptyny na czczo (ng/ml)	Masa ciała (kg)	BMI (kg/m ²)	HbA _{1c} (%)	Triglicerydy (mg/dl)	Całkowity cholesterol (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	AST (U/l)	ALT (U/l)
1	„base line”	8,5	81,3	30,6	8,3	114	194	124	48	29	43
	6	x	80,1	30,1	7,0	189	211	127	46	24	26
	12	x	82,7	31,1	6,7	89	160	96	46	18	22
2	„base line”	23,0	83,1	36,8	8,5	919	306	73	33	25	32
	6	x	81,6	36,2	8,3	150	171	106	35	18	20
	12	x	82,9	36,8	8,9	275	186	99	32	25	29
3	„base line”	x	125,7	39,5	7,5	398	169	52	37	30	37
	1	x	127,9	40,1	x	x	x	x	x	x	x
4	„base line”	1,4	57,1	21,0	11,1	193	228	142	48	21	26
	6	x	56,3	20,7	6,2	87	176	99	59	26	18
	12	x	59,4	21,8	6,4	92	215	130	66	22	19
5	„base line”	17,7	78,3	31,9	11,0	341	165	61	36	21	21
	6	x	77,0	31,5	10,9	108	116	62	33	31	29
	12	x	76,8	31,8	9,0	470	218	99	34	25	35
6	„base line”	4,4	66,2	24,0	7,3	253	198	79	69	18	14
	6	x	64,6	23,4	7,2	203	216	110	69	19	15
	12	x	62,2	22,6	7,9	292	227	98	71	19	19
7	„base line”	6,7	78,0	27,6	7,6	299	148	54	34	27	36
	6	x	72,7	25,7	7,4	282	173	83	34	22	30
	12	x	73,0	25,6	7,5	249	147	58	33	31	33

8	„base line”	19,0	79,8	30,2	8,1	304	304	130	39	62	48
	6	x	79,4	30,4	8,7	204	146	73	32	40	35
	12	x	74,2	28,1	8,5	179	132	58	38	30	23
9	„base line”	2,7	57,6	22,5	5,6	79	178	127	36	18	18
	6	x	50,8	20,0	5,5	114	217	148	47	26	21
	12	x	51,2	20,1	5,7	150	229	156	42	25	23
10	„base line”	x	68,0	28,8	10,4	899	218	x	28	75	76
	6	x	73,0	30,9	x	x	x	x	x	x	x
	12	x	73,0	30,9	8,0	666	203	x	34	40	40

BMI – indeks masy ciała (ang. *body mass index*), LDL-C - cholesterolowa lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*), HDL-C - cholesterolowa lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*), AST – aminotransferaza asparaginowa (ang. *aspartate transaminase*), ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine transaminase*)

Średnia ważona dzienna dawka metreleptyny w ciągu roku wynosiła 0,084 mg/kg m.c. (zakres 0,039-0,134 mg/kg m.c.) – ten wynik dotyczy wszystkich pacjentów uwzględnionych w omawianej publikacji. W dostępnych materiałach nie przedstawiono informacji dotyczących dawek leku przyjmowanych przez poszczególnych pacjentów w związku z czym nie było możliwe przedstawienie danych wyłącznie dla pacjentów z dyslipidemią częściową Dunningana.

Kompletne dane były dostępne dla 8 z 10 pacjentów z dyslipidemią częściową Dunningana: dla jednego z pacjentów (nr. 3 z powyższej tabeli) przedstawiono tylko informacje z „base line” (wszystko) oraz po 1 miesiącu terapii (masę ciała i BMI), natomiast u drugiego pacjenta (nr 10 z powyższej tabeli) przedstawiono kompletne dane dla „base line”, natomiast po 6 miesiącach terapii dla masy ciała i BMI, a po 12 miesiącach terapii nie przedstawiono danych dotyczących zmiany poziomu LDL-C.

Po 6 miesiącach terapii, w porównaniu z wartościami początkowymi, masa ciała spadła u 8 pacjentów (zakres od 0,4 kg do 6,8 kg), natomiast u 1 pacjenta wzrosła o 5 kg. Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, masa ciała spadła u 6 pacjentów (zakres od 1,5 kg do 6,4 kg), natomiast u 3 pacjentów wzrosła (zakres od 1,4 kg do 5 kg).

Po 6 miesiącach terapii, w porównaniu z wartościami początkowymi, wartość BMI spadła u 7 pacjentów (zakres od 0,3 do 1,9), natomiast u 2 pacjentów wzrosła o 0,2 i 2,1. Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, wartość BMI spadła u 5 pacjentów (zakres od 0,1 do 2,4), u 3 pacjentów wzrosła (zakres od 0,5 do 2,1), natomiast u 1 pacjenta nie zmieniła się.

Po 6 miesiącach terapii, w porównaniu z wartościami początkowymi, poziom HbA_{1c} spadł u 7 pacjentów (zakres od 0,1% do 4,9%), natomiast u 1 pacjenta wzrósł o 0,6%. Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom HbA_{1c} spadł u 5 pacjentów (zakres od 0,1% do 4,7%), natomiast u 4 pacjentów wzrósł (zakres od 0,1% do 0,6%).

Po 6 miesiącach terapii, w porównaniu z wartościami początkowymi, poziom triglicerydów spadł u 6 pacjentów (zakres od 17 mg/dl do 769 mg/dl), natomiast u 2 pacjentów wzrósł o 35 mg/dl i 75 mg/dl. Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom triglicerydów spadł u 6 pacjentów (zakres od 25 mg/dl do 644 mg/dl), natomiast wzrósł u 3 pacjentów (zakres od 39 mg/dl do 129 mg/dl).

Po 6 miesiącach terapii, w porównaniu z wartościami początkowymi, poziom całkowitego cholesterolu spadł u 4 pacjentów (zakres od 49 mg/dl do 158 mg/dl), natomiast wzrósł u 4 pacjentów (zakres od 17 mg/dl do 39 mg/dl). Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom całkowitego cholesterolu spadł u 6 pacjentów (zakres od 1 mg/dl do 172 mg/dl), natomiast u 3 pacjentów wzrósł (zakres od 29 mg/dl do 53 mg/dl).

Po 6 miesiącach terapii, w porównaniu z wartościami początkowymi, poziom LDL-C spadł u 2 pacjentów o 43 mg/dl i 57 mg/dl, natomiast u 6 pacjentów wzrósł (zakres od 3 mg/dl do 33 mg/dl). Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom LDL-C spadł u 3 pacjentów (zakres od 12 mg/dl do 72 mg/dl), natomiast u 5 pacjentów wzrósł (zakres od 19 mg/dl do 29 mg/dl).

Po 6 miesiącach terapii, w porównaniu z wartościami początkowymi, poziom HDL-C spadł u 3 pacjentów (zakres od 2 mg/dl do 7 mg/dl), u 3 pacjentów wzrósł (u 1 o 2 mg/dl, a u 2 o 11 mg/dl), natomiast u 2 pozostał bez zmian. Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom HDL-C spadł u 5 pacjentów (zakres od 1 mg/dl do 2 mg/dl), natomiast wzrósł u 4 pacjentów (zakres od 2 mg/dl do 18 mg/dl).

Po 6 miesiącach terapii, w porównaniu z wartościami początkowymi, poziom AST spadł u 4 pacjentów (zakres od 5 U/l do 22 U/l), natomiast u 4 pacjentów wzrósł (zakres od 1 U/l do 10 U/l). Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom AST spadł u 3 pacjentów (zakres od 11 U/l do 35 U/l), u 5 pacjentów wzrósł (zakres od 1 U/l do 7 U/l), natomiast u 1 pozostał bez zmian.

Po 6 miesiącach terapii, w porównaniu z wartościami początkowymi, poziom ALT spadł u 5 pacjentów (zakres 6 U/l do 17 U/l), natomiast wzrósł u 3 pacjentów (zakres od 1 U/l do 8 U/l). Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom ALT spadł u 6 pacjentów (zakres od 3 U/l do 36 U/l), natomiast u 3 pacjentów wzrósł (u 2 o 5 U/l, a u 1 o 14 U/l).

W publikacji nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących występowania TEAEs u poszczególnych pacjentów, w związku z czym nie było możliwe przedstawienie danych dla pacjentów tylko z wnioskowaniem wskazaniem. W związku z czym przedstawiono informacje dotyczące całej populacji badania.

TEAEs wystąpiły w trakcie 12 miesięcy trwania badania u większości pacjentów (95,7%), przy czym w większości miały one łagodne lub umiarkowane nasilenie. Łącznie wystąpiło 8 ciężkich TEAEs u łącznie 6 pacjentów i były to pojedyncze przypadki: zawrotów głowy, bólu klatki piersiowej, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia dróg moczowych spowodowanych bakterią *E.coli*, zapalenia dróg moczowych spowodowanych inną bakterią, nieżytu żołądka i jelit, hipoglikemii oraz utraty przytomności. Pacjenci ci mieli najczęściej historię występowania tych zdarzeń przed rozpoczęciem badania. 67 letni pacjent, u którego występowały utraty przytomności i powstał krwiak podtwardówkowy, zmarł z powodu upadku. U tego pacjenta występowały wcześniej: nadciśnienie, choroba wieńcowa, choroba naczyń obwodowych, reumatoidalne zapalenie stawów, układowy toczeń rumieniowaty i drgawki. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące TEAEs występujących u $\geq 10\%$ pacjentów.

Tabela 23. TEAEs występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w badaniu Ajluni 2016

TEAEs	Liczba pacjentów (%)
wszystkie TEAEs	22 (95,7)
łagodne TEAEs	19 (82,6)
umiarkowane TEAEs	12 (52,2)
poważne TEAEs	6 (26,1)*
poszczególne TEAEs	
nudności	9 (39,1)
hipoglikemia	6 (26,1)
infekcje dróg moczowych	6 (26,1)
krwiaki w miejscu wstrzyknięcia	4 (17,4)
infekcje górnych dróg oddechowych	4 (17,4)
wymioty	4 (17,4)
pokrzywka/odczyn w miejscu wstrzyknięcia	4 (17,4)
zapalenie zatok	4 (17,4)
ból brzucha	3 (13,0)
limfadenopatia	3 (13,0)
drżenie mięśni	3 (13,0)
mialgia (ból mięśni)	3 (13,0)

*w treści publikacji Ajluni 2016 wskazano iż poważne TEAEs wystąpiły u 6 pacjentów, natomiast w tabeli z tej publikacji podano, że u 5 pacjentów.

Vatier 2016

Wśród pacjentów z lipodystrofią Dunningana (N=7), u dwóch z nich (1, 2) zastosowano klamry hiperglikemiczne, a u pozostałych pięciu (7, 8, 9, 10, 12) - klamry normoglikemiczno-hiperinsulinowe.

Tabela 24. Skuteczność technologii ocenianej (Vatier 2016)

Pacjent	Punkt końcowy			
	HbA1c ^A		wydzielanie insuliny w fazie wczesnej (AIR) [pmol/kg/min]	
	miesiąc 0	miesiąc 12	miesiąc 0	miesiąc 12
1.	7,7	6,9	182,7	208,0
2.	7,7	6,9	31,3	50,0
7.	8,5	7,4	25,2	29,6
8.	6,9	6,9	124,2	37,5
9.	12,1	9,2	25,9	46,3
10.	7,1	6,2	43,0	385,6
12.	7,1	7,2	155,8	222,0
Mediana*	7,7	6,9	43,0	50,0

^A w publikacji nie podano jednostek; * oszacowania własne Agencji

W 12 miesiącu terapii metreleptyną, u 5 pacjentów zaobserwowano obniżenie poziomu HbA1c, u pozostałych 2 pacjentów nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost w porównaniu do pomiaru początkowego (na skutek terapii metreleptyną u 3 pacjentów przerwano terapię jednym z doustnych leków przeciwcukrzycowych). U 6 pacjentów w 12 miesiącu raportowano wzrost w wydzielaniu insuliny w fazie wczesnej (AIR) w porównaniu do wartości początkowych (u 1 pacjenta raportowano spadek).

Tabela 25. Skuteczność technologii ocenianej (Vatier 2016)

Pacjent	Punkt końcowy			
	wskaźnik zużycia glukozy do stężenia insuliny (M/I) [mg/kg nietłuszczowej masy ciała/min/pmol/l]		wskaźnik AIR x M/I	
	miesiąc 0	miesiąc 12	miesiąc 0	miesiąc 12
1	0,033	0,058	6,03	12,06
2	0,184	0,125	5,76	6,25
Mediana	0,11	0,09	5,90	9,16
Pacjent	wskaźnik zużycia glukozy (M-value) [mg/kg nietłuszczowej masy ciała/min]		wskaźnik wydolności komórek beta trzustki (DI) AIR x M-value	
	miesiąc 0	miesiąc 12	miesiąc 0	miesiąc 12
	7	6,96	10,05	175,4
8	0	2,74	0	102,7
9	1,82	9,60	47,1	444,1
10	2,12	9,30	91,1	3586,0
12	7,21	12,03	1123,4	2670,7
Mediana	2,12	9,6	91,1	444,1

U wszystkich pacjentów, u których zastosowano klamry normoglikemiczno-hiperinsulinowe wskaźnik zużycia glukozy oraz wskaźnik wydolności komórek beta trzustki wzrósł (mediana odpowiednio: z 2,12 do 9,6 i z 91,1 do 444,1 w czasie 12 miesięcy terapii). Wśród pacjentów, u których zastosowano klamry hiperglikemiczne wyższy niż początkowy wskaźnik zużycia glukozy do stężenia insuliny (M/I) raportowano u jednego pacjenta. Wskaźnik AIR x M/I u obu pacjentów był wyższy w 12 miesiącu terapii w porównaniu do stanu początkowego.

Informacje z rejestrów badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowy badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa metreleptyny w ocenianym wskazaniu. w dniu 13.12.2018 r. (aktualizacja 18.01.2019 r.) przeprowadzono przegląd następujących rejestrów badań klinicznych:

- ClinicalTrials.gov,
- EU Clinical Trial Register (EU CTR).

Prowadząc niniejsze przeszukiwanie wykorzystano z następujących słów kluczowych: *metreleptin*.

W ww. bazach uzyskano odpowiednio: 31 i 1 wyników, z czego po usunięciu duplikatów, badań opisanych w roz. 6.1.3. niniejszego raportu oraz badań z opublikowanymi wynikami, dla których nie podano informacji, że włączano do nich pacjentów z lipodystrofią Dunningana, pozostało 5 wyników. Były to 1 badanie zakończone i 4 trwające.

Zestawienie odnalezionych badań klinicznych dla ocenianej substancji czynnej we wskazaniu zawierającym się w tym ocenianym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metreleptyny w leczeniu pacjentów z rodzinną częściową lipodystrofią

Numer identyfikacyjny CT.gov (inny numer)	Oficjalny tytuł badania	Status badania	Typ badania	Interwencja	Wskazanie	Data rozpoczęcia	Przewidywana data zakończenia
NCT00896298	Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Leptin Replacement Therapy in Patients With Lipodystrophy	Zakończone (wyniki nie opublikowane)	Interwencyjne, randomizowane, potrójnie zaślepione, cross-over, II i III fazy	metreleptin vs placebo	Częściowa lub uogólniona lipodystrofia z hipoleptynemią u pacjentów >6 lat	Kwiecień 2014	Listopad 2014
NCT02404896	Expanded-Access for the Use of Metreleptin in Patients With Partial Lipodystrophy Associated With Diabetes Mellitus or Hypertriglyceridemia	Aktywne, nie rekrutuje	Interwencyjne, II fazy, jednoramienne	metreleptin (product Myalept)	Rodzinną, częściową lipodystrofią u pacjentów ≥18 lat	Styczeń 2015	Styczeń 2025
NCT02654977	CLINICAL PROTOCOL to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of Recombinant Human Leptin (METRELEPTIN) in Various Forms of Partial Lipodystrophy	Aktywne, nie rekrutuje	Interwencyjne, II fazy, jednoramienne	metreleptin (product Myalept)	Rodzinną, częściową lipodystrofią z beza kohlowym, stłuszczeniowym zapaleniem wątroby lub niea kohlowym stłuszczeniem wątroby u pacjentów ≥5 lat	Kwiecień 2015	Luty 2025
2017-003014-22	The role of leptin in regulating hepatic lipid metabolism in humans	Trwające	Interwencyjne, randomizowane, otwarte	metreleptin (product Myalept) vs placebo	Częściowa lub uogólniona lipodystrofia u pacjentów w wieku 18-70 lat vs zdrowa kontrola	Maj 2018	-
NCT02262806	Compassionate Use of Metreleptin in Previously-Treated Patients With Partial Lipodystrophy	Włączanie przez zaproszenia	Interwencyjne, III fazy, jednoramienne	metreleptyna	Częściowa lipodystrofia u pacjentów ≥6 miesięcy	Październik 2014	Lipiec 2025

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Myalepta /HPI Myalept

W HPI Myalept podano, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (≥10%) obserwowanymi w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z uogólnioną lipodystrofią były: ból głowy, hipoglikemia, zmniejszenie masy ciała i ból brzucha. Częstymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból stawów, zawroty głowy, infekcje ucha, zmęczenie, nudności, cysty jajnika, infekcje górnych dróg oddechowych (8%); anemia, ból pleców, biegunka, parastezje, białkomocz, gorączka (6%). Mniej powszechne działania niepożądane obejmowały: rumień w miejscu iniekcji i pokrzywkę (4%). Zapalenie trzustki wystąpiło również u 2 pacjentów (4%), obaj mieli zapalenie trzustki w historii choroby.

Wg ChPL Myalepta do bardzo częstych działań niepożądanych (≥1/10) należą: hipoglikemia i zmniejszenie masy ciała, natomiast częstymi działaniami niepożądanymi (≥1/100 do <1/10) są: zmniejszenie apetytu; ból głowy; ból brzucha, nudności; łysienie; krwotok miesiączkowy; zmęczenie, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia; przeciwciała neutralizujące.

Działaniami niepożądanymi o nieznanym częstości, które obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu, były: zakrzepica żył głębokich; tachykardia; grypa, zapalenie płuc; reakcja anafilaktyczna; cukrzyca, hiperfagia, insulinooporność; kaszel, duszność, wysięk opłucnowy; ból brzucha, biegunka, zapalenie trzustki, wymioty; świąd, wysypka, pokrzywka; ból stawów, ból mięśni; zwiększenie tkanki tłuszczowej, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy; nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi, wzrost stężenia triglicerydów we krwi, obecność swoistych przeciwciał przeciwko lekowi, wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, zwiększenie masy ciała.

Ponadto niniejszy produkt leczniczy znajduje się pod dodatkowym monitorowaniem, co umożliwia szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

W dniu 17.12.2018 r. (aktualizacja 18.01.2019 r.) przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających metreleptynę na stronach internetowych URPL, EMA, FDA.

W wyniku przeszukiwania odnaleziono informację FDA z kwietnia-czerwca 2018 r. dotyczącą błędów w dawce leku związanych z małą (<1 ml) objętością iniekcji [FDA 2018]. Znaleziono także informację ze stycznia-marca 2015 r. odnoszącą się do anafilaksji, o którą zaktualizowano HPI Myalept w części dotyczącej ostrzeżeń i środków ostrożności oraz przeciwwskazań [FDA 2015].

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2018 nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianej technologii lekowej, przy czym wniosek o jej refundację wpłynął w 2018 r.

8.1. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Celem niniejszej analizy jest oszacowanie kosztów stosowania leku Myalept w ocenianym wskazaniu.

Odnaleziono cenę za opakowanie 11,3 mg leku Myalept z USA. Dokładna cena, po jakiej produkt leczniczy będzie sprowadzany do Polski, jest nieznana, co stanowi ograniczenie analizy.

Zgodnie z HPI Myalept dawka leku zależy od masy ciała chorego, jego płci i odpowiedzi na leczenie. W związku z czym obliczenia upraszczająco wykonano dla zakresu dawkowania, tj. od dawki początkowej do dawki maksymalnej dla podgrup wskazanych w HPI Myalept (patrz tabela poniżej). Ze względu na fakt, że lek przyjmuje się w zależności od masy ciała u chorych, którzy ważą ≤ 40 kg, upraszczająco przeprowadzono obliczenia dla średnio 20 kg i maksymalnie 40 kg.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, liczba pacjentów, u których oceniana technologia lekowa może być zastosowana wynosi od 1 do 38 (szczegółowe informacje w rozdz. 3.2.1 niniejszego raportu). Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących charakterystyki populacji docelowej, poniższe obliczenia przedstawiono dla 1 chorego.

W analizie założono również upraszczająco, że każdy pacjent otrzyma wszystkie, stałe dawki terapii przez rok. Warto zauważyć, że w rzeczywistości dawka będzie modyfikowana w zależności od odpowiedzi na leczenie, tolerancji czy zmian w masie ciała. Przyjęto, że rok ma ok 365 dni.

Obecnie w Polsce nie ma alternatywnej technologii medycznej, którą produkt leczniczy Myalept mógłby zastąpić, dlatego poniżej przedstawiono jedynie koszty związane z tym produktem.

Poniżej podano dane wejściowe wykorzystane w oszacowaniach analizy podstawowej.

Tabela 27. Dane wejściowe do obliczeń

Parametr	Wartość	Źródło
Cena Myalept	4 407,66 \$	https://www.drugs.com/price-guide/myalept (19.12.2018)
\$/PLN	3,7619	http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy_archiwum.html (19.12.2018)
Dawkowanie	1) masa ciała ≤ 40 kg: 0,06 mg/kg (dawka początkowa) - 0,13 mg/kg (dawka maksymalna); 2) mężczyźni z masą ciała >40 kg: 2,5 mg (dawka początkowa) - 10 mg (dawka maksymalna); 3) kobiety z masą ciała >40 kg: 5 mg (dawka początkowa) - 10 mg (dawka maksymalna)	HPI Myalept
Masa ciała	chorzy z masą ciała ≤ 40 kg: średnio 20 kg (maksymalnie 40 kg)	Założenia własne
Liczba pacjentów	1	Zlecenie MZ

Tabela 28. Koszty stosowania leku Myalept – oszacowania analityków Agencji

Koszty stosowania leku Myalept	Podgrupa chorych	Koszt (PLN) dawki początkowej – maksymalnej	
		Analiza podstawowa	Analiza maksymalna
Koszt dobowy na pacjenta	chory z masą ciała ≤ 40 kg	1 760,83 – 3 815,14*	3 521,67 – 7 630,28**
	mężczyzna	3 668,40 – 14 673,61	-
	kobieta	7 336,80 – 14 673,61	-

Koszty stosowania leku Myalept	Podgrupa chorych	Koszt (PLN) dawki początkowej – maksymalnej	
		Analiza podstawowa	Analiza maksymalna
Koszt roczny na pacjenta	chory z masą ciała ≤40 kg	642 704,00 – 1 285 407,99*	1 392 525,32 – 2 785 050,65**
	mężczyzna	1 338 966,66 – 5 355 866,63	-
	kobieta	2 677 933,32 – 5 355 866,63	-

*przy założeniu, że chory waży 20 kg, **przy założeniu, że chory waży 40 kg.

Stosowanie leku Myalept, przy przyjętych założeniach, wiąże się z rocznym kosztem w wysokości około: od 642,70 tys. do 1,28 mln (maksymalnie: 1,39-2,78 mln) na jedną osobę z masą ciała ≤40 kg, od 1,34 mln do 5,36 mln PLN na jednego mężczyznę oraz od 2,68 mln do 5,35 mln na jedną kobietę z perspektywy wspólnej. Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, produkt sprowadzany w trybie importu docelowego wiąże się z odpłatnością ryczałtową dla pacjenta za każde zrefundowane opakowanie (3,20 PLN). Tym samym roczne koszty leku Myalept z perspektywy pacjenta wyniosą około: od 124,80 do 249,60 PLN (maksymalnie: 268,80-537,60 PLN) przy masie ciała ≤40 kg, od 259,20 do 1 036,80 PLN dla mężczyzny i od 518,40 do 1 036,80 PLN dla kobiety (przy zaokrągleniu w górę liczby zużytych opakowań). Resztę zapłaci płatnik publiczny, czyli 99,98% rocznych kosztów z perspektywy wspólnej.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia

Niniejsza ocena dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Myalept (metreleptyna) iniekcje 11,3 mg/2,2ml we wskazaniu: lipodystrofia Dunningana w przebiegu lipodystrofii o dziedziczeniu dominującym związanej z mutacją w genie LMNA.

Przedmiotowa technologia lekowa nie była wcześniej przedmiotem prac Agencji.

Problem zdrowotny

Lipodystrofie są heterogenną grupą rzadkich chorób o zróżnicowanej etiologii. Podstawowym objawem jest zanik tkanki tłuszczowej. Wnioskowane wskazanie obejmuje lipodystrofię Dunningana o dziedziczeniu dominującym, związaną z mutacją w genie LMNA. Jest to jedna z lipodystrofii częściowych dziedziczonych genetycznie.

Objawy choroby zwykle nie występują w dzieciństwie. Zaniki tkanki tłuszczowej rozpoczynają się w okresie dojrzewania. Zwykle w pierwszej kolejności obejmują ramiona i nogi, a następnie brzuch i klatkę piersiową. Wykształca się sylwetka zandrogenizowana. Możliwe (zwłaszcza u kobiet) jest wystąpienie dodatkowego odkładania tkanki tłuszczowej w obrębie: twarzy, szyi i jamy brzusznej, tzw. wygląd cushingoidalny.

Lipodystrofie częściowe występują z częstością 2-30: 1 000 000 – dane dla populacji ogólnej. Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących występowania lipodystrofii Dunningana. Zgodnie z opinią ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego wnioskowane wskazanie jest najczęściej występującą postacią dziedzicznej lipodystrofii częściowej.

Podstawą diagnostyki lipodystrofii Dunningana jest potwierdzone w ramach badań genetycznych wystąpienie odpowiednich mutacji w genach LMNA.

W terapii lipodystrofii stosuje się: diety, odpowiednio dobrany wysiłek fizyczny, chirurgię plastyczną/kosmetyczną/rekonstrukcyjną oraz leczenie farmakologiczne (metformina, pochodne tiazolidynodionów, **metreleptyna**, leki hipolipemizujące).

Wytyczne kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 2 wytyczne, które wskazują, iż postawą leczenia lipodystrofii jest leczenie dietetyczne. U pacjentów z lipodystrofią, w tym z częściową lipodystrofią i hipoleptynią, można stosować terapię rekombinowaną ludzką metionyleptyną (metreleptyną). Zgodnie z wytycznymi PES 2016 metreleptyna jest jedynym lekiem zatwierdzonym w leczeniu lipodystrofii.

Odnaleziono także informację AWMSG o wykluczeniu z oceny metreleptyny (lek Myalepta) stosowanej w terapii zastępczej w leczeniu powikłań niedoboru leptyny u pacjentów z lipodystrofią (LD), jako uzasadnienie tej decyzji wskazano spełnienie kryteriów wykluczenia z powodu trwającej oceny NICE.

Komparatory

W Polsce nie ma dostępnej alternatywnej technologii medycznej, która mogłaby zostać zastąpiona przez produkt leczniczy Myalept. W leczeniu pacjentów z przedmiotowym wskazaniem aktualnie stosuje się najlepsze leczenie wspomagające.

Wyniki analizy klinicznej

Analizę kliniczną wykonano w oparciu o przegląd systematyczny. Włączono do niego łącznie 4 badania: 2 (Simha 2012 i Park 2007) w których populację stanowili pacjenci z lipodystrofią Dunningana, oraz 2 (Vatier 2016 i Ajluni 2016) w których oceniane wskazanie występowało u części pacjentów, lecz przedstawiono dla nich odrębne wyniki.

Simha 2012

U wszystkich pacjentów po zastosowaniu terapii metreleptyną przez 6 miesięcy, poziom leptyny w surowicy istotnie statystycznie wzrósł względem wartości początkowych. Dodatkowo stwierdzono: znaczący spadek stężenia triglicerydów w osoczu, zmniejszenie stłuszczenia wątroby, insuliny na czczo, stężenie AUC insuliny podczas OGTT, wartości k, masy ciała, tkanki tłuszczowej, obwodu bioder, grubości fałdy brzusznej, REE oraz poziomu aminotransferazy asparaginianowej.

Park 2007

U wszystkich pacjentek po zastosowaniu terapii metreleptyną przez 12 miesięcy wystąpił IS spadek masy ciała i wskaźnika BMI przy jednoczesnym braku IS zmian w dobowym zapotrzebowaniu na energię. Nastąpił również IS spadek poziomu triglicerydów, całkowitego cholesterolu, LDL (na granicy IS). Poziom HDL był niski na początku badania i nie zmienił się IS w trakcie jego trwania. Ilość tkanki tłuszczowej oraz objętość wątroby spadły

w niewielkim stopniu i różnice nie były IS. W trakcie badania u pacjentek wystąpił IS spadek poziomu glukozy na czczo. U pacjentek nie nastąpił jednak IS spadek poziomu HbA1c, co wskazuje na trwałe upośledzenie tolerancji glukozy i po-poślukową hiperglikemię.

Terapia rekombinowaną ludzką leptyną była dobrze tolerowana przez wszystkie pacjentki. W trakcie badania wykazano, iż zastosowanie ludzkiej rekombinowanej leptyny w połączeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi jest niewystarczające do normalizacji glikemii u większości pacjentek. Było to po części spowodowane ograniczoną odpowiedzią na insulinę, która została wywołana długotrwałą insulinoopornością oraz niewydolnością komórek beta trzustki.

Ajluni 2016

W badaniu Ajluni 2016 brało udział łącznie 23 pacjentów, z czego 10 z dyslipidemią Dunningana. Wyniki dla większości punktów końcowych są dostępne dla 9 z nich.

Po 6 miesiącach terapii metreleptyną, w porównaniu do wartości wejściowych, masa ciała spadła u 8 pacjentów (zakres od 0,4 kg do 6,8 kg), natomiast u 1 pacjenta wzrosła o 5 kg. Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, masa ciała spadła u 6 pacjentów (zakres od 1,5 kg do 6,4 kg), natomiast u 3 pacjentów wzrosła (zakres od 1,4 kg do 5 kg).

Po 6 miesiącach terapii wartość parametru BMI spadła u 7 pacjentów (zakres od 0,3 do 1,9), natomiast u 2 pacjentów wzrosła o 0,2 i 2,1. Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, wartość parametru BMI spadła u 5 pacjentów (zakres od 0,1 do 2,4), u 3 pacjentów wzrosła (zakres od 0,5 do 2,1), natomiast u 1 pacjenta nie zmieniła się.

Po 6 miesiącach terapii poziom HbA1c spadł u 7 pacjentów (zakres od 0,1% do 4,9%), natomiast u 1 pacjenta wzrósł o 0,6%. Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom HbA1c spadł u 5 pacjentów (zakres od 0,1% do 4,7%), natomiast u 4 pacjentów wzrósł (zakres od 0,1% do 0,6%).

Po 6 miesiącach terapii poziom triglicerydów spadł u 6 pacjentów (zakres od 17 mg/dl do 769 mg/dl), natomiast u 2 pacjentów wzrósł o 35 mg/dl i 75 mg/dl. Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom triglicerydów spadł u 6 pacjentów (zakres od 25 mg/dl do 644 mg/dl), natomiast wzrósł u 3 pacjentów (zakres od 39 mg/dl do 129 mg/dl).

Po 6 miesiącach terapii poziom całkowitego cholesterolu spadł u 4 pacjentów (zakres od 49 mg/dl do 158 mg/dl), natomiast wzrósł u 4 pacjentów (zakres od 17 mg/dl do 39 mg/dl). Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom całkowitego cholesterolu spadł u 6 pacjentów (zakres od 1 mg/dl do 172 mg/dl), natomiast u 3 pacjentów wzrósł (zakres od 29 mg/dl do 53 mg/dl).

Po 6 miesiącach terapii poziom LDL-C spadł u 2 pacjentów o 43 mg/dl i 57 mg/dl, natomiast u 6 pacjentów wzrósł (zakres od 3 mg/dl do 33 mg/dl). Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom LDL-C spadł u 3 pacjentów (zakres od 12 mg/dl do 72 mg/dl), natomiast u 5 pacjentów wzrósł (zakres od 19 mg/dl do 29 mg/dl).

Po 6 miesiącach terapii poziom HDL-C spadł u 3 pacjentów (zakres od 2 mg/dl do 7 mg/dl), u 3 pacjentów wzrósł (u 1 o 2 mg/dl, a u 2 o 11 mg/dl), natomiast u 2 pozostał bez zmian. Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom HDL-C spadł u 5 pacjentów (zakres od 1 mg/dl do 2 mg/dl), natomiast wzrósł u 4 pacjentów (zakres od 2 mg/dl do 18 mg/dl).

Po 6 miesiącach terapii poziom AST spadł u 4 pacjentów (zakres od 5 U/l do 22 U/l), natomiast u 4 pacjentów wzrósł (zakres od 1 U/l do 10 U/l). Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom AST spadł u 3 pacjentów (zakres od 11 U/l do 35 U/l), u 5 pacjentów wzrósł (zakres od 1 U/l do 7 U/l), natomiast u 1 pozostał bez zmian.

Po 6 miesiącach terapii poziom ALT spadł u 5 pacjentów (zakres 6 U/l do 17 U/l), natomiast wzrósł u 3 pacjentów (zakres od 1 U/l do 8 U/l). Po 12 miesiącach terapii, względem wartości początkowych, poziom ALT spadł u 6 pacjentów (zakres od 3 U/l do 36 U/l), natomiast u 3 pacjentów wzrósł (u 2 o 5 U/l, a u 1 o 14 U/l).

W publikacjach nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących występowania TEAEs u poszczególnych pacjentów, w związku z czym nie było możliwe przedstawienie danych dla pacjentów tylko z wnioskowaniem wskazaniem. W związku z czym przedstawiono informacje dotyczące całej populacji badania (23 pacjentów).

TEAEs wystąpiły w trakcie 12 miesięcy trwania badania u większości pacjentów (95,7%), przy czym miały one głównie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Łącznie wystąpiło 8 ciężkich TEAEs u łącznie 6 pacjentów i były to pojedyncze przypadki: zawrotów głowy, bólu klatki piersiowej, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia dróg moczowych spowodowanych bakterią *E.coli*, zapalenia dróg moczowych spowodowanych inną bakterią, nieżytu żołądka i jelit, hipoglikemii oraz utraty przytomności. Pacjenci ci mieli najczęściej historię występowania tych zdarzeń przed rozpoczęciem badania. 67 letni pacjent u którego występowały utraty przytomności i powstał krwiał podtwardówkowy, zmarł z powodu upadku. U tego pacjenta występowały wcześniej: nadciśnienie, choroba

wieńcowa, choroba naczyń obwodowych, reumatoidalne zapalenie stawów, układowy toczeń rumieniowaty i drgawki.

Vatier 2016

W badaniu Vatier 2016 brało udział łącznie 16 pacjentów, z czego 7 z dyslipidemią Dunningana.

W 12 miesiącu terapii metreleptyną, u 5 pacjentów zaobserwowano obniżenie poziomu HbA1c, u pozostałych 2 pacjentów nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost w porównaniu do pomiaru początkowego (na skutek terapii metreleptyną u 3 pacjentów przerwano terapię jednym z doustnych leków przeciwcukrzycowych). U 6 pacjentów w 12 miesiącu raportowano wzrost w wydzielaniu insuliny w fazie wczesnej (AIR) w porównaniu do wartości początkowych (u 1 pacjenta raportowano spadek).

ChPL/HPI

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) są: ból głowy, hipoglikemia, zmniejszenie masy ciała i ból brzucha. Częstymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są: ból stawów, zawroty głowy, infekcje ucha, zmniejszenie apetytu, nudności, łysienie, krwotok miesiączkowy, cysty jajnika, infekcje górnych dróg oddechowych, zmęczenie, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, przeciwciała neutralizujące, anemia, ból pleców, biegunka, parastezje, białkomocz, gorączka

Działaniami niepożądanymi o nieznanym częstości, które obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu, były: zakrzepica żył głębokich; tachykardia; grypa, zapalenie płuc; reakcja anafilaktyczna; cukrzyca, hiperfagia, insulinooporność; kaszel, duszność, wysięk opłucnowy, zapalenie trzustki, wymioty; świąd, wysypka, pokrzywka, ból mięśni, zwiększenie tkanki tłuszczowej, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy; nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi, wzrost stężenia triglicerydów we krwi, wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, zwiększenie masy ciała.

Ponadto niniejszy produkt leczniczy znajduje się pod dodatkowym monitorowaniem, co umożliwia szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

Analiza kosztów

Analizę wykonano w celu oszacowania kosztów stosowania leku Myalept w ocenianym wskazaniu. Obliczenia wykonano dla jednego pacjenta w oparciu o dostępne dane i założenia (m.in. cena leku z USA, dawkowanie wg HPI Myalept). Przyjęto, że pacjent będzie odpowiadać na niniejsze leczenie i otrzyma wszystkie dawki ocenianego leku przez pełen rok.

Przy powyższych założeniach, roczny koszt stosowania leku Myalept będzie wynosił: od 642,70 tys. do 1,28 mln (maksymalnie: 1,39-2,78 mln) na jedną osobę z masą ciała ≤ 40 kg, od 1,34 mln do 5,36 mln PLN na jednego mężczyznę oraz od 2,68 mln do 5,35 mln na jedną kobietę z perspektywy wspólnej.

Tym samym roczne koszty leku Myalept z perspektywy pacjenta wyniosą około: od 124,80 do 249,60 PLN (maksymalnie: 268,80-537,60 PLN) przy masie ciała ≤ 40 kg, od 259,20 do 1 036,80 PLN dla mężczyzny i od 518,40 do 1 036,80 PLN dla kobiety (przy zaokrągleniu w górę liczby zużytych opakowań). Resztę zapłaci płatnik publiczny, czyli 99,98% rocznych kosztów z perspektywy wspólnej.

Największe ograniczenia ww. kalkulacji stanowią niepewne parametry, takie jak: cena leku Myalept i czas leczenia tym produktem.

Opinie ekspertów klinicznych

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję (3/5 osób) opowiedzieli się za finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych ze względu na jej skuteczność w leczeniu tej rzadkiej jednostki chorobowej. Jako argumenty przeciw wskazano wysokie koszty oraz brak wystarczających danych o efektywności terapii.

Uwagi dodatkowe

brak.

10. Źródła

Badania	
Park 2007	Park,J.Y., Javor,E.D., Cochran,E.K., DePaoli,A.M., and Gorden,P. 2007. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. <i>Metabolism</i> , 56(4): 508-516.
Ajluni 2016	Ajluni N, Dar M, Xu J, Neidert AH, Oral EO (2016) Efficacy and Safety of Metreleptin in Patients with Partial Lipodystrophy: Lessons from an Expanded Access Program. <i>J Diabetes Metab</i> 7:659. doi:10.4172/2155-6156.1000659
Simha 2012	Simha V., et al.: Comparison of Efficacy and Safety of Leptin Replacement Therapy in Moderately and Severely Hypoleptinemic Patients with Familial Partial Lipodystrophy of the Dunnigan Variety. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . March 2012; 97 (3): 785-792
Vatier 2016	C. Vatier, S. Fetita, P. Boudou, C. Tchankou, L. Deville, et al.. One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , Wiley, 2016
Rekomendacje kliniczne	
PES 2016	Brown R.J., et al.: The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . December 2016; 101 (12): 4500-4511
Miehle 2017	Miehle K., et al.: Lipodystrophy syndromes. Recommendations for diagnosis and patient management. 2017; https://doi.org/10.1007/s11825-017-0162-2
Rekomendacje finansowe	
AWMSG 2018	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG): Metreleptin (Myalepta). Reference No. 2022. Appraisal information. 10.08.2018
Pozostałe publikacje	
skala NICE	NICE: Quality assessment for Case series (https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2)
WHO	Wyszukiwarka ATC/DDD Index 2019 na stronie internetowej World Health Organization https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A16AA
HPI Myalept	Highlights of Prescribing Information, Myalept (metreleptin), Initial U.S. Approval 2014 (data dostępu 17.12.2018 r.)
ChPL Myalepta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myalepta (metreleptyna) https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/myalepta-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 17.12.2018 r.)
COMP 2016	Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Volanesorsen sodium for the treatment of familial partial lipodystrophy. EMA/COMP/444302/2016, 5 September 2016
COMP 2015	Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Metreleptin for the treatment of familial partial lipodystrophy. EMA/COMP/440577/2012 Rev.3, 20 April 2015
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/pl
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration https://www.fda.gov/
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/ (data dostępu 17.12.2018 r.)
FDA 2015	Food and Drug Administration. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between January – March 2015
FDA 2018	Food and Drug Administration. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): April - June 2018
UpToDate 2017	Lipodystrophic syndromes; C. Mantzoros, D.M. Nathan, J.E. Mulder
Oswiecimska 2016	Lipodystrofia nabyta i wrodzona; J. Oświęcimska, K. Ziara, A. Dyduch; <i>Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat</i> 2006;2(1):22-29
Garg 2004	Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. <i>N Eng J Med</i> . 2004; 350: 1220-34
Chan 2010	Chan et.al. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. <i>Endocr Pract</i> 2010; 16: 310-323

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 29. Strategia wyszukiwania – EmBase (Ovid) – 12.12.2018 r.

Numer	Zapytanie	Liczba
1	exp metreleptin/	268
2	metreleptin.ab,kw,ti.	178
3	mettreleptin.ab,kw,ti.	0
4	myalept.ab,kw,ti.	6
5	"*methionylleptin".ab,kw,ti.	0
6	methionyl.ab,kw,ti.	4134
7	recombinant.ab,kw,ti.	319076
8	leptin.ab,kw,ti.	44981
9	6 and 7 and 8	71
10	"*methuleptin".ab,kw,ti.	30
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 9 or 10	349
12	"lipodystrop*".ab,kw,ti.	5762
13	exp lipodystrophy/	9614
14	12 or 13	10713
15	11 and 14	162

Tabela 30. Strategia wyszukiwania – Medline (PubMed) – 12.12.2018 r.

Numer	Zapytanie	Liczba
#5	Search "Lipodystrophy"[Mesh]	<u>4654</u>
#6	Search ((((((myalept) OR metreleptin) OR mettreleptin) OR *methionylleptin) OR *methuleptin) OR methionyl) AND recombinant) AND leptin	<u>91</u>
#2	Search "metreleptin" [Supplementary Concept]	<u>67</u>
#7	Search lipodystrop*	<u>6475</u>
#8	Search (#5) OR #7	<u>6475</u>
#9	Search (#2) OR #6	<u>134</u>
#10	Search (#8) AND #9	<u>60</u>

Tabela 31. Strategia wyszukiwania – The Cochrane Library – 12.12.2018 r.

Numer	Zapytanie	Liczba
#1	MeSH descriptor: [Lipodystrophy] explode all trees	223
#2	(lipodystrop*):ti,ab,kw	358
#3	#1 OR #2	358
#4	(myalept):ti,ab,kw OR (metreleptin):ti,ab,kw OR (mettreleptin):ti,ab,kw OR (*methionylleptin):ti,ab,kw OR (*methuleptin):ti,ab,kw	49
#5	(methionyl):ti,ab,kw AND (recombinant):ti,ab,kw AND (leptin):ti,ab,kw	19
#6	#4 OR #5	55
#7	#3 AND #6	14

11.2. Wykaz publikacji wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu

Publikacja	Powód wykluczenia
Ceccarini,G. 2018. Recombinant leptin treatment for metabolic complications associated with lipodystrophy: Results from the first italian experience. Eating and Weight Disorders, Conference(5): 720-721.	brak wyników dla pacjentów z przedmiotowym wskazaniem
Meral,R. 2018. Clinical predictors of leptin response for improvement in liver histopathology in a cohort of patients with partial lipodystrophy. Endocrine Reviews, Conference(2 Supplement 1).	abstrakt konferencyjny
Akinci,B. 2017. Liver damage in lipodystrophy and impact of metreleptin: Experience from a large retrospective review. Hepatology, Conference(6): 1266A.	abstrakt konferencyjny
Alsina,M.E.S. 2017. When traditional measures are not sufficient to manage the severe metabolic disturbances in patients with lipodystrophy syndromes, what's next? Endocrine Reviews, Conference(3 Supplement 1)	nieprawidłowa populacja
One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes. Diabetes Obes.Metab, 18(7): 693-697.	brak wyników dla pacjentów z przedmiotowym wskazaniem
Diker-Cohen,T., Cochran,E., Gorden,P., and Brown,R.J. 2015. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. J.Clin.Endocrinol.Metab, 100(5): 1802-1810	brak wyników dla pacjentów z przedmiotowym wskazaniem
Araujo-Vilar,D., Sanchez-Iglesias,S., Guillin-Amarelle,C., Castro,A., Lage,M., Pazos,M., Rial,J.M., Blasco,J., Guillen-Navarro,E., Domingo-Jimenez,R., del Campo,M.R., Gonzalez-Mendez,B., and Casanueva,F.F. 2015. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. Endocrine, 49(1): 139-147	brak wyników dla pacjentów z przedmiotowym wskazaniem
Jazet,I.M. 2013. Therapy resistant diabetes mellitus and lipodystrophy: Leptin therapy leads to improvement. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 157(10): no.	nieprawidłowy język - holenderski
Chan,J.L., Lutz,K., Cochran,E., Huang,W., Peters,Y., Weyer,C., and Gorden,P. 2011. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. Endocr.Pract., 17(6): 922-932	brak wyników dla pacjentów z przedmiotowym wskazaniem
Chong,A.Y., Lupsa,B.C., Cochran,E.K., and Gorden,P. 2010. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. Diabetologia, 53(1): 27-35.	brak wyników dla pacjentów z przedmiotowym wskazaniem

11.3. Diagram PRISMA

