IGNORANTIA NOCET

Myalepta® (metreleptyna) wskazana do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną i częściową lipodystrofią

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Exceed Orphan

Warszawa, 11.09.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 11 września 2026 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OTAP.4131.9.2026. Pierwotnie analiza została zakończona 16 czerwca 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[redacted]	
[redacted]	• Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis interwencji; • Opis komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[redacted]	• Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji; • Opis komparatorów.
[redacted]	• Opis rekomendacji finansowych; • Opis komparatorów.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Exceed Orphan, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów 5

Streszczenie 8

1. Cel analizy 10

2. Metodyka 11

3. Problem zdrowotny 12

3.1. Populacja docelowa 12

3.2. Definicja i klasyfikacja 13

3.3. Etiologia i patogeneza 13

3.4. Rozpoznawanie 14

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 16

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny 16

3.5.2. Rokowanie i powikłania 23

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby 26

3.6. Epidemiologia 30

3.7. Aktualne postępowanie medyczne 32

3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych 32

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce 46

3.7.3. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce 48

3.7.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza 53

4. Interwencja – metreleptyna 55

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania metreleptyny 58

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji 58

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT 64

5. Wybór komparatora 66

5.1. Komparator – BSC 69

6. Efekty zdrowotne 82

7. Rodzaj i jakość dowodów 84

7.1. Kierunki analiz – PICOS 85

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* 87

8. Spis tabel 88

9. Spis rysunków 89

10. Bibliografia 90

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AB	ang. *Actual Benefit* – rzeczywista korzyść
ACE	ang. *angiotensin-converting enzyme* – enzym konwertujący angiotensynę
ADA	ang. *American Diabetes Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Diabetologiczne
AGL	ang. *acquired generalized lipofodystrophy* – nabyta uogólniona lipodystrofia
AlAT	ang. *alanine transaminase* – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
APL	ang. *acquired partial lipodystrophy* – nabyta częściowa lipodystrofia
ASFA	ang. *American Society for Apheresis* – Amerykańskie Towarzystwo Aferezy
AspAT	ang. *aspartate transaminase* – aminotransferaza asparaginowa
AT1	ang. *angiotensin II receptor type 1* – receptor angiotensyny II typu 1
ATC	ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych
BSC	ang. *Best Supportive Care* – terapia wspomagająca
BMI	ang. *Body Mass Index* – wskaźnik masy ciała
CADTH	ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDA-AMC	ang. *Canada's Drug Agency-fr. L'Agence des médicaments du Canada* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CGL	ang. *congenital generalized lipodystrophy* – wrodzona uogólniona lipodystrofia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DEXA	ang. *Dual-energy X-ray absorptiometry* – absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii
DNA	ang *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy
EKG	Elektrokardiografia
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków
E 3174	ang. *carboxylic acid* – kwas karboksylowy
FDA	ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FPL	ang. *familial partial lipodystrophy* – rodzinna częściowa lipodystrofia
FPLD2	ang. *type 2 familial partial lipodystrophy* – rodzinna częściowa lipodystrofia typu 2
G-BA	niem. *Der Gemeinsame Bundesausschuss* – niemiecka komisja federalna
GLD	ang. *generalized lipodystrophy* – uogólniona lipodystrofia
GLP-1	ang. *glucagon-like peptide 1* – receptor glukagopodobnego peptydu 1
HAS	fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych
HbA1c	ang. *glycated hemoglobin* – hemoglobina glikowana

Skrót	Rozwinięcie
HCV	ang. *hepatitis C virus* – zapalenie wątroby typu C
HDL	ang. *high density lipoprotein* – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości
HES	ang. *Hellenic Endocrine Society* – Greckie Towarzystwo Endokrynologiczne
HMG-CoA	ang. *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A* – 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A
HTA	ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych
IAB	ang. *Improvement in Actual Benefit* – poprawa rzeczywistej korzyści
ICD-10	ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
JAK-STAT	ang. *Janus Kinase-Signal Transducers and Activators of Transcription* – kinaza Janus-białko transkrypcyjne
LD	ang. *lipodystrophy* – lipodystrofia
LDL	ang. *low-density lipoprotein* – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
LMNA	ang. *A-type lamin gene* – gen lamin typu A
MET	metreleptyna
MZ	Minister Zdrowia
NAFL	ang. *nonalcoholic fatty liver* – niealkoholowe stłuszczenie wątroby
NAFLD	ang. *nonalcoholic fatty liver disease* – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby
NAS	ang. *nonalcoholic fatty liver disease activity score* – wskaźnik aktywności niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby
NASH	ang. *non-alcoholic steatohepatitis* – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby
NASH CRN	ang. *non-alcoholic steatohepatitis clinical research network* – sieć badań klinicznych nad niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby
NCPE	ang. *National Centre for Pharmacoeconomics* – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NHS	ang. *National Health Services* – Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OGTT	ang. *oral glucose tolerance test* – doustny test obciążenia glukozą
PBAC	ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCOS	ang. *polycystic ovary syndrome* – zespół policystycznych jajników
PES	ang. *Pediatric Endocrine Society* – pediatryczne stowarzyszenie endokrynologiczne
PICOS	ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLD	ang. *partial lipodystrophy* – częściowa lipodystrofia
PNDS	franc. *Protocole National de Diagnostic et de Soins* - krajowy protokół diagnozy i opieki
PPARα	ang. *peroxisome proliferator-activated receptor* α– receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów-alfa
PPARγ	ang. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* – receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów-gamma

Skrót	Rozwinięcie
PRISIS	ang. *French National Reference Center for Rare Diseases of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity* – francuskie krajowe centrum referencyjne ds. rzadkich chorób wydzielania insuliny i wrażliwości na insulinę
SGLT2	ang. *sodium-glucose co-transporter-2* – inhibitor kotransportera glukozowo-sodowego 2
SMC	ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
USG	ang. *ultrasonography* – ultrasonografia
VLDL	ang. *very-low-density lipoprotein* – cholesterol frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości
WHO	ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia
ZIN	niderl. *Zorginstituut Nederland* – Państwowy Zakład Opieki Zdrowotnej w Holandii

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Produkt leczniczy Myalepta® jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z lipodystrofią (LD):

- z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD (ang. *Berardinelli-Seip syndrome*) lub nabytą uogólnioną LD (ang. *Lawrence syndrome*), u chorych dorosłych i dzieci w wieku 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.

Szczegółowa charakterystyka populacji została określona w ramach wnioskowanego Programu Lekowego.

INTERWENCJA

Metreleptyna stosowana zgodnie z *ChPL Myalepta®*.

Metreleptyna imituje fizjologiczne właściwości leptyny poprzez wiązanie i aktywację receptora ludzkiej leptyny, prowadząc do poprawy parametrów metabolicznych i zmniejszenia hiperfagii. Zmniejsza stężenie trójglicerydów i innych lipidów u chorych na LD, redukując tym samym ich akumulację w tkankach, takich jak wątroba i mięśnie, oraz łagodząc ciężką insulinooporność.

Metreleptyna jest jedynym lekiem zatwierdzonym do stosowania w leczeniu lipodystrofii.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Zespoły lipodystroficzne są rzadkimi, bardzo heterogennymi chorobami, wiążącymi niedobór tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne z opornością na insulinę.

W przypadku braku zastosowania odpowiedniej terapii rokowania chorych na LD są niekorzystne, a przyczyny ich przedwczesnej śmiertelności obejmują głównie marskość wątroby, powikłania sercowo-naczyniowe, zapalenie trzustki, schyłkową niewydolność nerek oraz posocznicę.

U chorych z lipodystrofią i towarzyszącą cukrzycą lub hipertrójglicerydemią obecnie dostępne terapie obejmują:

- modyfikację diety (niskokaloryczna, niskotłuszczowa i niskowęglowodanowa) oraz
- interwencję farmakologiczną, z użyciem leków hipoglikemizujących oraz leków zmniejszających stężenie lipidów we krwi.

Chorzy z cięższymi nieprawidłowościami często nie reagują na te terapie, zwłaszcza w przypadku ciężkiej insulinooporności lub znacznie podwyższonego stężenie trójglicerydów. Co więcej, konwencjonalne terapie nie rozwiązują problemu podstawowego niedoboru leptyny i dlatego istnieje niezaspokojona medyczna potrzeba wprowadzenia do praktyki klinicznej terapii, która koryguje podstawową patofizjologię stanu lipodystroficznego i skutecznie zmniejsza zaburzenia metaboliczne u tych chorych.

Metreleptyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych, ponieważ umożliwia zapewnienie terapii zdolnej do kontrolowania zaburzeń metabolicznych, których nie można skutecznie kontrolować za pomocą istniejących metod terapii.

KOMPARATOR

Zgodnie z informacjami odnalezionymi w literaturze, [redacted], wiadomym jest, iż obecnie nie istnieje żadna zarejestrowana ani skuteczna terapia leczenia chorych z lipodystrofią, która mogłaby stanowić alternatywę dla leku Myalepta®. Metreleptyna jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu o udowodnionej skuteczności, natomiast

wszystkie pozostałe stosowane terapie należy uznać za terapię wspomagającą (BSC, ang. *Best Supportive Care*).

Na podstawie dostępnych informacji oraz analizy finansowania [redacted] oraz w odnalezionej literaturze, jako stosowane w populacji docelowej BSC przyjęto następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące: metformina, insulina, pochodne sulfonylomocznika (np. glimepiryd), tiazolidinediony (rozyglitazon oraz pioglitazon);
- leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi: statyny i fibraty, leki wiążące kwasy żółciowe (np. cholestyramina)
- leki hipotensyjne: antagoniści receptora angiotensyny II (np. losartan) lub inhibitory konwertazy angiotensyny (np. enalapryl);

Należy, jednakże pamiętać, iż ww. leki stanowią jedynie przykłady stosowanych w populacji wnioskowanej terapii. Dobór optymalnego zakresu opcji terapeutycznych w ramach leczenia wspomagającego jest uzależniony od indywidualnych potrzeb klinicznych każdego chorego.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach analizy klinicznej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- odpowiedź na leczenie (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, zmiana parametrów metabolicznych);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe;
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Myalepta® (metreleptyna), stosowanego jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną i częściową lipodystrofią jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Myalepta® jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań, wynikających z niedoboru leptyny u chorych z lipodystrofią (LD):

- z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD (ang. *Berardinelli-Seip syndrome*) lub nabytą uogólnioną LD (ang. *Lawrence syndrome*), u chorych dorosłych i dzieci w wieku od 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 [ChPL Myalepta®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Myalepta® (metreleptyna) stosowanego we wskazaniu węższym niż wskazanie wynikające z zapisów *ChPL Myalepta®*, a zgodnym z zapisami wnioskowanego programu lekowego.

Oprócz kryterium rozpoznania LD oraz wieku, dodatkowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego obejmują:

1. stężenie leptyny u chorych w wieku >5 lat: <12,0 ng/ml (u kobiet), <8,0 ng/ml (u mężczyzn), u chorych w wieku ≤5 lat: <6,0 ng/ml;
2. spełnienie przynajmniej jednego z trzech warunków[1]:
    - cukrzyca [hemoglobina glikowana (HbA1c) powyżej ≥6,5%];
    - poziom insuliny na czczo >30 µU/ml;
    - stężenie trójglicerydów na czczo >200 mg/dl (2,26 mmol/dl).

[1] Kryteria dotyczące zaburzeń metabolicznych nie powinny dotyczyć dzieci (w wieku od 6 miesiąca życia do 5 lat) z uogólnionymi postaciami lipodystrofii. U tych dzieci rozpoznanie kliniczne uogólnionej lipodystrofii powinno wystarczyć do uzasadnienia leczenia metreleptyną.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Lipodystrofie to niejednorodna grupa zaburzeń, charakteryzujących się selektywną – częściową lub uogólnioną – utratą tkanki tłuszczowej. Można wyróżnić lipodystrofie wrodzone lub nabyte. Na podstawie rozkładu utraty tkanki tłuszczowej wyróżnia się natomiast lipodystrofie częściowe lub uogólnione [Bagias 2020]. Zgodnie z etiologią i rozmieszczeniem utraty tkanki tłuszczowej lipodystrofie można sklasyfikować w obrębie czterech głównych kategorii:

- wrodzona uogólniona (CGL, ang. *congenital generalized lipodystrophy*; ang. *Berardinelli-Seip syndrome*);
- nabyta uogólniona (AGL, ang. *acquired generalized lipofodystrophy*; ang. *Lawrence syndrome*);
- rodzinna częściowa (FPL, ang. *familial partial lipodystrophy*);
- nabyta częściowa (APL, ang. *acquired partial lipodystrophy*; ang. *Barraquer-Simons syndrome*) [Brown 2018].

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD) lipodystrofie oznacza się jako ICD-10: E88.1 [Klasyfikacja ICD-10].

3.3. Etiologia i patogeneza

Zespoły lipodystrofii są rzadkimi, dziedzicznymi lub nabytymi zaburzeniami, które mogą zagrażać życiu. Podstawową przyczyną lipodystrofii jest nieodwracalny, rozległy niedobór lub dysfunkcja tkanki tłuszczowej.

Wystąpienie wrodzonej uogólnionej oraz rodzinnej częściowej LD przypisuje się czynnikom genetycznym. Najczęściej opisywane w literaturze są lipodystrofie, których molekularną przyczyną są mutacje w obrębie kodującego laminę genu *LMNA* – oraz mutacje genu receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów-gamma (*PPARγ*). W tego rodzaju LD często dochodzi do pierwotnych zaburzeń adipogenezy i nieprawidłowego różnicowania adipocytów. Zaburzenia genetyczne, wpływające głównie na adipogenezę, strukturę i funkcję kropelek lipidów, prowadzą do zmiany topografii tkanki tłuszczowej. Lipodystrofie nabyte mogą wynikać z autoimmunologicznego zniszczenia adipocytów, jak również mogą być powiązane

z występowaniem innych zaburzeń autoimmunologicznych [Brown 2018, Dettlaff-Pokora 2019, Bagias 2020].

Ograniczona zdolność podskórnej tkanki tłuszczowej do magazynowania lipidów pełni fundamentalną rolę w patogenezie zaburzeń metabolicznych związanych z lipodystrofią. Gdy genetycznie określona zdolność tkanki tłuszczowej do rozszerzania się zostanie przekroczona, w dysfunkcyjnych adipocytach rozwija się lipotoksyczność, naciek makrofagów, dysfunkcja mitochondriów i stres oksydacyjny, co prowadzi do zmienionego wydzielania adipokin. W rezultacie ektopowa tkanka tłuszczowa gromadzi się w wątrobie, mięśniach, trzustce i układzie naczyniowym, powodując insulinooporność oraz nieprawidłowy metabolizm lipidów i glukozy. Zaburzenia metaboliczne są na ogół proporcjonalne do stopnia utraty tkanki tłuszczowej (lipoatrofii). Zanik tkanki tłuszczowej często skutkuje spadkiem poziomu leptyny, co zakłóca sygnały głodu i sytości. Niski poziom leptyny i adiponektyny może również częściowo wyjaśniać niektóre zmiany metaboliczne i reprodukcyjne, obserwowane u chorych z bardziej nasiloną utratą tkanki tłuszczowej. Niski poziom adiponektyny sprzyja insulinooporności i jest ściśle związany z rozwojem cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych, podczas gdy niski poziom leptyny powoduje hiperfagię (nienasycony głód) i zmniejszone wydatkowanie energii [Araújo-Vilar 2019, Bagias 2020].

3.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie lipodystrofii opiera się na ocenie historii klinicznej chorego oraz wyników badań fizykalnych, które ujawniają odmienny skład ciała i stan metaboliczny. Lipodystrofię można podejrzewać w przypadku wykrycia w badaniu fizykalnym zaniku tkanki tłuszczowej lub jej nieprawidłowej dystrybucji przy jednoczesnym braku niedożywienia. Charakterystyczne jest również występowanie widocznych żył podskórnych oraz wyraźnie zaznaczonych mięśni. U chorych z LD zwykle obserwuje się niskie stężenie leptyny w surowicy, nie można jednak zastosować określonego punktu odcięcia wykluczającego rozpoznanie. Chorzy z uogólnioną LD wykazują znaczący niedobór leptyny, natomiast w postaciach częściowych poziom leptyny w surowicy jest stosunkowo niski w odniesieniu do wskaźnika masy ciała (BMI). W rozpoznaniu lipodystrofii mogą pomóc: pomiary fałdów skórnych lub badania obrazowe, zwłaszcza absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (DEXA), umożliwiająca określanie stopnia lipoatrofii oraz nieprawidłowej dystrybucji tkanki tłuszczowej [Araújo-Vilar 2019, Sollier 2020].

Rozpoznanie nabytych postaci LD można podejrzewać w przypadku pojawienia się objawów autoimmunologicznych, towarzyszących zanikowi tkanki tłuszczowej. Właściwe rozpoznanie wrodzonej choroby ułatwia przeprowadzenie badań genetycznych, które należy wykonać w razie stwierdzenia zaburzeń w rozmieszczeniu i grubości tkanki tłuszczowej, zaobserwowanych w badaniu fizykalnym [Araújo-Vilar 2019, Dettlaff-Pokora 2019].

W przypadku lipodystrofii, u chorych najczęściej obserwuje się choroby współwystępujące, takie jak cukrzyca wymagająca dużych dawek insuliny, ciężka hipertrójglicerydemia, niealkoholowe stłuszczenie wątroby lub zespół policystycznych jajników (PCOS) u kobiet [Araújo-Vilar 2019, Sollier 2020].

Po ustaleniu rozpoznania LD należy określić, czy zaburzenie jest uogólnione, czy częściowe. W uogólnionych postaciach można zaobserwować całkowity lub prawie całkowity zanik podskórnej tkanki tłuszczowej na całym ciele. W postaciach częściowych zanik tkanki tłuszczowej obejmuje duże obszary ciała, zwłaszcza kończyny. Tkanka tłuszczowa może natomiast gromadzić się w obszarach, takich jak twarz i szyja [Araújo-Vilar 2019].

Prezentacja objawów LD najczęściej zależy od podtypu lipodystrofii. Ze względu na swoją rzadkość i niejednorodność zaburzenia lipodystrofii mogą być często nierozpoznane lub rozpoznane błędnie. Uogólnioną lipodystrofię można łatwo rozpoznać u noworodków. Nabyta lipodystrofia oraz rodzinna częściowa LD mogą nie zostać rozpoznane przez wiele lat (zwłaszcza u mężczyzn). Częściowa lipodystrofia u młodych kobiet może wiązać się z wystąpieniem hirsutyzmu, zaburzeniami miesiączkowania lub trudną do kontrolowania cukrzycą w trakcie ciąży [Stears 2014, Araújo-Vilar 2019].

W rozpoznaniu lipodystrofii ważną rolę odgrywa rozpoznanie różnicowe, które obejmuje wykluczenie szeregu różnych stanów, takich jak:

- ciężka utrata masy ciała, spowodowana jadłowstrętem psychicznym, głodem, niedożywieniem, niekontrolowaną cukrzycą, nadczynnością tarczycy, niewydolnością nadnerczy, kacheksją nowotworową lub ciężką przewlekłą infekcją;
- zespół Donohue (leprechaunizm) i zespół Rabsona-Mendenhalla, które są zespołami warunkowanymi mutacjami recesywnymi, związanymi z wariantami w genie *INSR*. Leprechaunizm charakteryzuje się nieprawidłowościami w obrębie twarzoczaszki, w tym twarzą elfa, dużymi, nisko osadzonymi uszami, opóźnieniem wzrostu, wyraźnym brakiem tkanki tłuszczowej, zmniejszoną masą mięśniową, nadmiernym owłosieniem

i ciężką insulinoopornością. Dzieci z zespołem Rabsona-Mendenhalla cechuje niski wzrost, szczupła sylwetka, zmiany skórne o charakterze rogowacenia ciemnego (*acanthosis nigricans*) o ciężkim nasileniu, paradoksalna hipoglikemia, hiperinsulinemia i cukrzycowa kwasica ketonowa;

- zespół Cushinga [Araújo-Vilar 2019].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Lipodystrofie uogólnione

Lipodystrofie uogólnione stanowią heterogenną grupę chorób, charakteryzujących się uogólnionym zanikiem tkanki tłuszczowej oraz insulinoopornością. Niezależnie od ich etiopatogenezy cechami wspólnymi dla lipodystrofii uogólnionych są: zmiany skórne o charakterze rogowacenia ciemnego (*acanthosis nigricans*), hiperandrogenizm, przerost mięśni, powiększenie wątroby, nietolerancja glukozy lub cukrzyca oraz hipertrójglicerydemia [Oświęcimska 2006].

Wrodzona uogólniona lipodystrofia

Wrodzona uogólniona lipodystrofia charakteryzuje się niemal całkowitą utratą tkanki tłuszczowej i ekstremalną muskulaturą, która często występuje przy urodzeniu lub we wczesnym dzieciństwie. Występują powikłania metaboliczne, związane z insulinoopornością. Niektóre niemowlęta cierpią na akantozę ciemną – stan skóry, charakteryzujący się nieprawidłowym zwiększonym zabarwieniem (przebarwieniem) i „aksamitnym" zgrubieniem skóry, szczególnie w obszarach fałdów skórnych, takich jak szyja, pachwiny i pod pachami. Objawy i ich nasilenie mogą się znacznie różnić w zależności od osoby. Wszystkie znane typy CGL są dziedziczone autosomalnie recesywnie [NORD 2018].

Nabyta uogólniona lipodystrofia

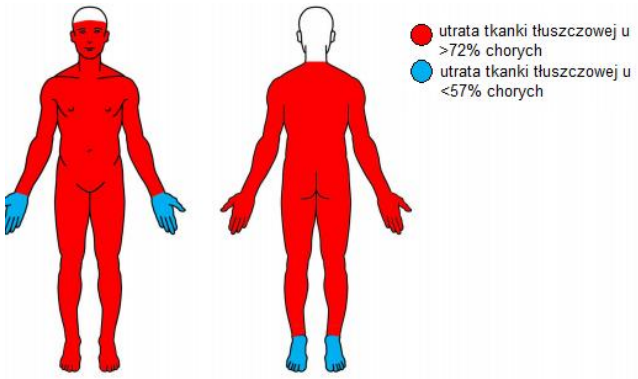
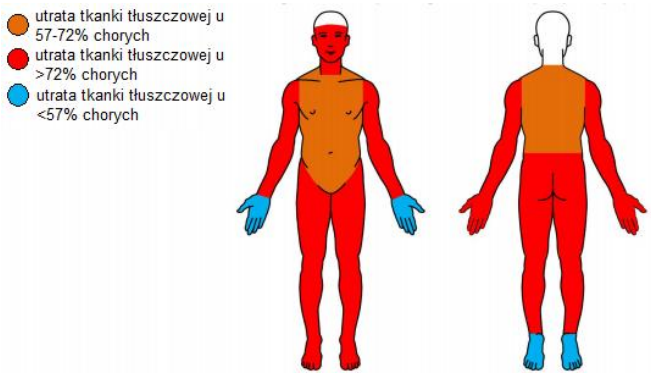
Zanik tkanki tłuszczowej w uogólnionej, nabytej lipodystrofii rozpoczyna się zwykle później niż w CGL – w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania. Dotyczy on przede wszystkim kończyn,

twarzy, szyi i tułowia. Zanik często rozpoczyna się od jednej części ciała, co może sprawiać trudności w rozpoznaniu [Oświęcimska 2006, Fiorenza 2011].

U około 25% chorych, lipoatrofię poprzedzał stan zapalny tkanki podskórnej (*panniculitis*). Kolejne 25% chorych z AGL cierpi na współistniejące schorzenia o charakterze autoimmunologicznym, takie jak: zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty, niedokrwistości autoimmunohemolityczne, zespół Sjögrena oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby [Oświęcimska 2006].

Cechy charakterystyczne dla obu postaci lipodystrofii uogólnionej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Podsumowanie informacji dotyczących lipodystrofii uogólnionych

Cecha	Wrodzona uogólniona LD	Nabyta uogólniona LD
Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej		
Wiek zachorowania, średnia (zakres) [lata]	0,3 (0; 12)	5 (0; 15)
Rozkład występowania wśród płci (stosunek kobiet do mężczyzn)	2:1	3:1
Cechy fizyczne	Utrata tkanki tłuszczowej: twarz i szyja, klatka piersiowa/tułów, kończyny górne, kończyny dolne, w obrębie jamy brzusznej;	Utrata tkanki tłuszczowej: twarz i szyja, klatka piersiowa/tułów, kończyny górne, kończyny dolne;

Cecha	Wrodzona uogólniona LD	Nabyta uogólniona LD
	Gromadzenie tkanki tłuszczowej: brak; Inne cechy: przyspieszony wzrost, cechy akromegaloidalne, a*canthosis nigricans*, hirsutyzm.	Gromadzenie tkanki tłuszczowej: wewnątrzbrzuszna tkanka tłuszczowa; Inne cechy: *acanthosis nigricans*, hirsutyzm.
Cechy kliniczne*	• hepatomegalia; • splenomegalia; • hiperfagia; • hipogonadyzm; • hiperandrogenizm u kobiet.	• zapalenie tkanki tłuszczowej (*panniculitis*); • hepatomegalia; • splenomegalia; • hiperfagia; • hipogonadyzm.

*mogą wystąpić
Opracowanie własne na podstawie *Garg 2011, Gupta 2017*, *Handelsman 2013, Oświęcimska 2006*

Lipodystrofie częściowe

Lipodystrofie częściowe mają różną etiopatogenezę i charakteryzują się zanikiem tkanki tłuszczowej z poszczególnych obszarów ciała. Charakterystyczne jest występowanie zaburzeń, takich jak insulinooporność, cukrzyca typu 2, hipertrójglicerydemia, stłuszczenie wątroby czy zespół policystycznych jajników [Oświęcimska 2006].

Rodzinna częściowa lipodystrofia

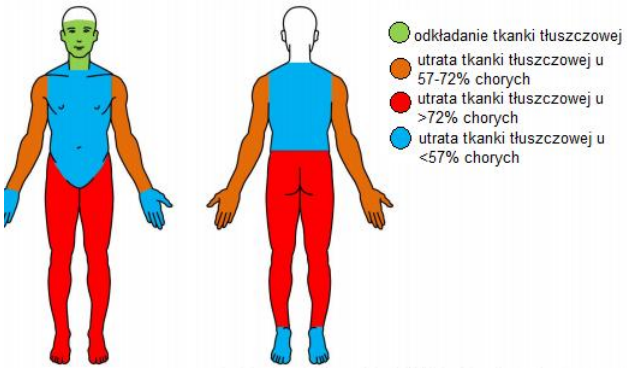
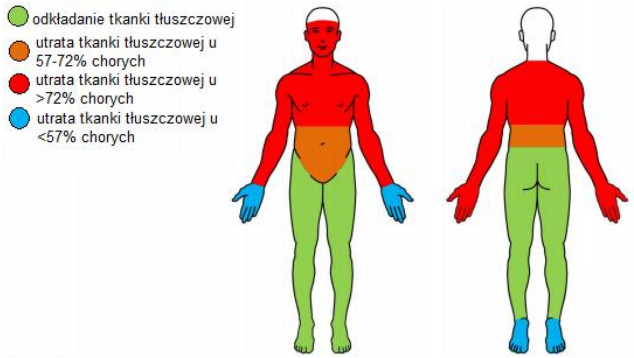
Rodzinne częściowe lipodystrofie są na ogół dziedziczone w sposób autosomalny dominujący i charakteryzują się utratą podskórnej tkanki tłuszczowej (zwykle w późnym dzieciństwie lub okresie dojrzewania) z kończyn górnych i dolnych, a także z okolicy tułowia. Postać ta charakteryzuje się zmiennością genetyczną i fenotypową, a głównymi cechami metabolicznymi są insulinooporność, hipertrójglicerydemia i stłuszczenie wątroby. Nasilenie zaburzeń metabolicznych jest proporcjonalne do stopnia lipoatrofii [Bagias 2020, Oświęcimska 2006, Handelsman 2013].

Nabyta częściowa lipodystrofia

Nabyta częściowa lipodystrofia występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn i zwykle rozpoczyna się w późnym dzieciństwie lub okresie dojrzewania. Utrata tkanki tłuszczowej postępuje stopniowo, obejmując twarz, szyję, ramiona i tułów. Może wystąpić nadmierne nagromadzenie tłuszczu w nogach, okolicy pośladkowej oraz podbrzuszu. Nabyta częściowa lipodystrofia może współwystępować z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak: toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, celiakia, reumatoidalne zapalenie stawów lub choroba Hashimoto. U około 20% chorych występuje błoniastoproliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek, które może prowadzić do ich niewydolności. Większość chorych ma niski poziom dopełniacza 3 w surowicy, a u niektórych obserwuje się występowanie czynnika nerczycowego C3 [Araújo-Vilar 2019, PES 2016, Stears 2014, Oświęcimska 2006].

Cechy charakterystyczne dla obu postaci lipodystrofii częściowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Podsumowanie informacji dotyczących lipodystrofii częściowych

Cecha	Rodzinna częściowa LD	Nabyta częściowa LD
Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej		
Wiek zachorowania, średnia (zakres) [lata]	9,9 (0; 16)	8,2 (0,5; 16)
Rozkład występowania wśród płci (stosunek kobiet do mężczyzn)	2:1	4:1
Cechy fizyczne	Utrata tkanki tłuszczowej: kończyny górne, kończyny dolne, klatka piersiowa/tułów*; Gromadzenie tkanki tłuszczowej: twarz i szyja;	Utrata tkanki tłuszczowej: twarz i szyja, klatka piersiowa/tułów, kończyny górne; Gromadzenie tkanki tłuszczowej: biodra i pośladki, kończyny dolne;

Cecha	Rodzinna częściowa LD	Nabyta częściowa LD
	Inne cechy: *Acanthosis nigricans*, hirsutyzm.	Inne cechy: brak.
Cechy kliniczne*	• hepatomegalia; • hiperfagia; • hiperandrogenizm u kobiet.	• choroba zakaźna lub autoimmunologiczna, poprzedzająca wystąpienie lipodystrofii; • objawy błoniastoproliferacyjnego kłębuszkowego zapalenia nerek.

*mogą wystąpić
Opracowanie własne na podstawie *Bagias 2020, Gupta 2017, Handelsman 2013, Oświęcimska 2006*

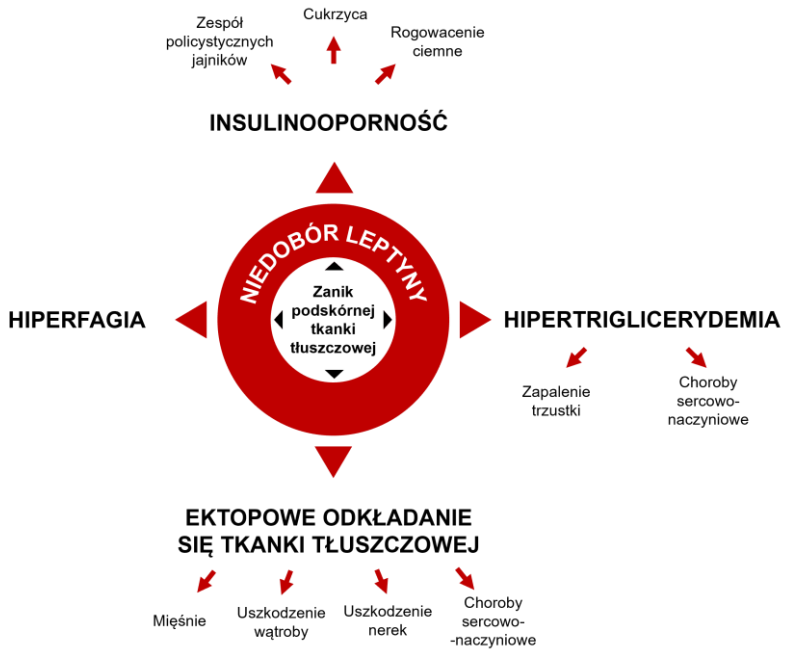
3.5.2. Rokowanie i powikłania

Wśród chorych na lipodystrofię charakterystyczne jest występowanie licznych powikłań metabolicznych, co wskazuje na znaczenie tkanki tłuszczowej jako aktywnego narządu wydzielania wewnętrznego [Fiorenza 2011]. U chorych na lipodystrofię często wstępuje hiperfagia spowodowana niedoborem leptyny, wtórnym do niedoboru tkanki tłuszczowej, co dodatkowo utrudnia przestrzeganie niskokalorycznej diety [PES 2016, Sollier 2020].

Ektopowe odkładanie się tkanki tłuszczowej w wątrobie i mięśniach oraz jej niedobór w innych rejonach ciała prowadzi do powikłań metabolicznych, związanych z insulinoopornością i obejmujących wczesny początek cukrzycy, hipertrójglicerydemię, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, które często są oporne na leczenie konwencjonalnymi lekami, obniżającymi stężenie lipidów i glukozy. U niektórych chorych powikłania te mogą prowadzić do nefropatii cukrzycowej i retinopatii, ostrego zapalenia trzustki (z powodu skrajnej hipertrójglicerydemii), marskości wątroby i przedwczesnych chorób układu krążenia. Przyczyny przedwczesnej śmiertelności chorych na LD obejmują marskość wątroby, powikłania sercowo-naczyniowe, zapalenie trzustki, schyłkową niewydolność nerek oraz posocznicę [Brown 2018, Hussain 2008, Araújo-Vilar 2019].

Na poniższej rycinie przedstawiono zaburzenia charakterystyczne dla LD oraz powikłania, do których mogą prowadzić.

Rysunek 1
Objawy lipodystrofii i powiązane z nimi powikłania



Wśród powikłań lipodystrofii wyróżnić można:

- choroby trzustki;
- choroby wątroby;
- powikłania sercowo-naczyniowe;
- choroby nerek;
- przedwczesne dojrzewanie płciowe oraz niepłodność.

Choroby trzustki

U niektórych chorych skrajna hipertrójglicerydemia może spowodować ostre zapalenie trzustki, którego objawy obejmują ból brzucha, dreszcze, żółtaczkę, osłabienie, wymioty i utratę masy ciała [NORD 2018].

Kluczowe znaczenie ma redukcja stężenia trójglicerydów, ponieważ ich podwyższony poziom zwiększa ryzyko ostrego zapalenia trzustki [Brown 2018]. W retrospektywnym badaniu *Akinci 2019* wystąpienie epizodu ostrego zapalenia trzustki raportowano u 13% chorych na lipodystrofię [Akinci 2019].

Choroby wątroby

U chorych na LD złogi tłuszczu, odkładające się w mięśniach i wątrobie mogą prowadzić do hepatomegalii, stłuszczeniowego zapalenia wątroby, nadciśnienia wrotnego, marskości i niewydolności wątroby. Może również wystąpić nieprawidłowo powiększona śledziona. Nagromadzenie tłuszczu w wątrobie może przyczyniać się do powstawania blizn oraz zaburzeń jej czynności. U niektórych chorych może rozwinąć się niewydolność wątroby, wymagająca przeszczepienia [Hussain 2008, Sollier 2020, NORD 2018].

Największe przeprowadzone do tej pory badanie chorych na LD z naturalnym przebiegiem choroby wykazało, że choroby wątroby stanowią najczęściej występujące powikłanie LD, które odnotowano u 71,7% chorych [Akinci 2019].

Wśród zaburzeń wątroby wyróżnić należy niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD), definiowaną jako stłuszczenie wątroby stwierdzone w badaniu histologicznym lub obrazowym po wykluczeniu innych przyczyn tego stanu, takich jak chociażby nadużywania alkoholu i przyjmowanie leków hepatotoksycznych [Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019].

Pojęcie NAFLD obejmuje szerokie spektrum nieprawidłowości histopatologicznych – od gromadzenia lipidów w hepatocytach bez współistniejącego stanu zapalnego lub włóknienia (NAFL – niealkoholowe stłuszczenie wątroby) do stłuszczenia wątroby z procesem uszkodzeniowo-zapalnym (NASH –niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby), które niekiedy jest wstępem do postępującego włóknienia, prowadzącego do marskości wątroby i jej powikłań, w tym raka wątrobowokomórkowego [Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019, Puri 2012, Juluri 2012].

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Podwyższone stężenie trójglicerydów stanowi czynnik wpływający na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Ponadto insulinooporność spowodowana niedoborem leptyny może powodować lekooporną cukrzycę oraz wzrost poziomu HbA1c, co z kolei wpływa na zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych, kardiomiopatii oraz niewydolności mięśnia sercowego. W badaniu *Akinci 2019* występowanie powikłań sercowo-naczyniowych odnotowano u 30,4% chorych na lipodystrofię. U chorych na LD powszechnie występuje nadciśnienie, które obserwuje się nawet u dzieci [Lima 2016, Akinci 2019, PES 2016].

Choroby nerek

Wśród chorych na LD często występują także choroby nerek spowodowane ektopowym odkładaniem się w nich tkanki tłuszczowej oraz lipotoksycznością. Wydaje się, że zajęcie nerek jest wieloczynnikowe i może być także spowodowane źle kontrolowaną cukrzycą lub leżącą u jej podstaw ciężką insulinoopornością. W badaniu *Akinci 2019* choroby nerek raportowano u 40,4% chorych na LD. Najczęściej występowała nefropatia (32,2% chorych), a u 4,3% odnotowano przewlekłą niewydolność nerek. Powszechnie występuje również proteinuria, którą obserwuje się u 35-60% chorych na uogólnioną lipodystrofię (GLD) oraz około 21 % chorych na częściową lipodystrofię (PLD). Zmiany patologiczne w obrębie nerek mogą także obejmować nefropatię cukrzycową, ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (zwłaszcza w CGL) lub błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (zwłaszcza w APL) [Akinci 2018, Akinci 2019, Lee 2019, PES 2016].

Przedwczesne dojrzewanie płciowe oraz niepłodność

Wskutek hiperandrogenizmu możliwe jest wystąpienie przedwczesnego dojrzewania płciowego. U kobiet występuje przerost łechtaczki i warg sromowych, hirsutyzm oraz zaburzenia miesiączkowania pod postacią pierwotnego i wtórnego braku miesiączki. Hiperinsulinizm sprzyja rozwojowi zespołu policystycznych jajników. Dlatego też płodność kobiet z uogólnioną lipodystrofią jest zaburzona, natomiast płodność mężczyzn pozostaje prawidłowa [Oświęcimska 2006].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Zespoły lipodystroficzne są rzadkimi, bardzo heterogennymi chorobami, łączącymi niedobór tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne z opornością na insulinę. Podstawą rozpoznania jest dokładny wywiad, rozpoznanie zaburzeń metabolicznych oraz chorób współistniejących, dlatego też **konieczne jest interdyscyplinarne monitorowanie postępów choroby dostosowane do cech klinicznych poszczególnych typów LD** [Sollier 2020].

Wszystkich chorych z lipodystrofią należy monitorować w kierunku wystąpienia chorób współwystępujących, takich jak cukrzyca, dyslipidemia, NAFLD, powikłania sercowo-naczyniowe oraz zaburzenia układu rozrodczego [PES 2016].

Cukrzyca i dyslipidemia

U chorych na LD należy co roku monitorować cukrzycę zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego (ADA), oceniając stężenie glukozy na czczo, HbA1c lub

wykonując doustny test tolerancji glukozy. Co najmniej raz w roku, a także w przypadku wystąpienia bólu brzucha lub kępek żółtych należy badać stężenie trójglicerydów. U chorych w wieku powyżej 10 r.ż. wskazana jest coroczna weryfikacja profilu lipidowego [cholesterol całkowity, cholesterol frakcji lipoprotein o małej (LDL) i dużej (HDL) gęstości] [PES 2016].

Działanie środków modyfikujących stężenie lipidów należy udokumentować jako zmianę poziomu lipidów przed/po leczeniu. U chorych z cukrzycą należy udokumentować zmianę kontroli glikemii przed/po leczeniu, ponieważ może to mieć wpływ na stężenie lipidów. Wszystkie pomiary należy przeprowadzać w wystandaryzowanych warunkach na czczo, po odpowiednim czasie trwania farmakoterapii [EMA 2016].

Monitorowanie zaburzeń wątrobowych

Stłuszczenie wątroby, wynikające zarówno z hiperinsulinemii, jak i ektopowego magazynowania lipidów powinno być uważnie monitorowane, ponieważ może prowadzić do marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym i niewydolnością wątroby. Potencjalne ryzyko raka wątrobowokomórkowego uzasadnia również wykonywanie okresowych badań ultrasonograficznych [Sollier 2020].

U chorych na LD co najmniej raz w roku należy zbadać redukcję stężenia aminotransferazy alanionowej (AlAT) i asparaginowej (AspAT). W razie potrzeby należy przeprowadzić badanie USG oraz biopsję wątroby. Badanie ultrasonograficzne (USG) oraz elastografia stanowią użyteczne narzędzie, mające na celu ocenę wielkości wątroby i śledziony, stopień ciężkości stłuszczenia i zwłóknienia wątroby oraz występowanie nadciśnienia wrotnego [PES 2016, EMA 2016].

Wskaźnik aktywności NAFLD (NAS)

Wskaźnik aktywności NAFLD jest stosowany w celu histologicznej oceny NAFLD. Całkowity wynik wskaźnika składa się z sumy wyników dla oceny stopnia stłuszczenia wątroby, zapalenia zrazików oraz zwyrodnienia balonowatego i mieści się w zakresie od 0-8 pkt. Zwłóknienie wątroby, które jest skutkiem aktywności choroby, nie stanowi części składowej wskaźnika, ale odrębny wynik. Wynik wskaźnika NAFLD >5 pkt koreluje z diagnozą NASH, natomiast w przypadku chorych, których biopsje oceniono na <2 pkt nie stwierdzono NASH. Współczynnik został zwalidowany oraz cechował się wysoką zgodnością między oceniającymi (*inter-rater reliability*) [Kleiner 2005, Puri 2012, UMPC].

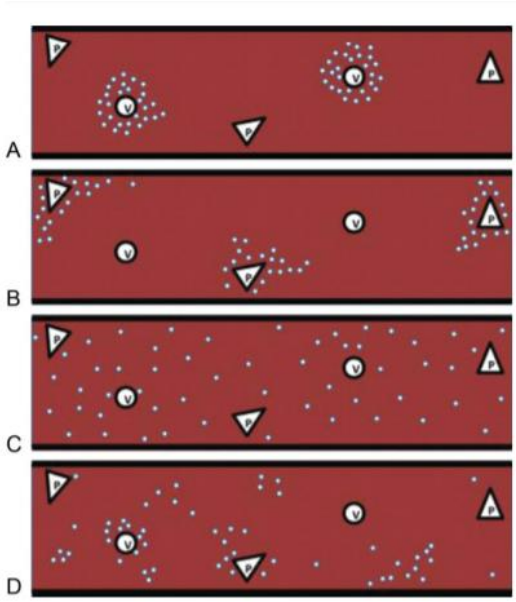
Tabela 3.
Wskaźnik aktywności NAFLD

Stopień	Opis
Stopień stłuszczenia wątroby	
0	<5%
1	5%–33%
2	34%–66%
3	>66%
Stopień zapalenia zrazików	
0	brak
1	<2 ogniska/20 x pole optyczne
2	2–4 ogniska/20 x pole optyczne
3	>4 ogniska/20 x pole optyczne
Stopień zwyrodnienia balonowatego	
0	brak
1	łagodne, mało zmian
2	umiarkowane/znaczne, wiele zmian
Stopień zwłóknienia wątroby (oceniane oddzielnie od wskaźnika aktywności NAFLD)	
0	brak
1a	łagodne (delikatne) zwłóknienie okołozatokowe strefy 3
1b	umiarkowane (gęste) zwłóknienie okołozatokowe strefy 3
1c	tylko zwłóknienie wrotne/okołowrotne
2	zwłóknienie okołozatokowe strefy 3 z włóknieniem wrotnym/okołowrotnym
3	zwłóknienie mostkowe
4	marskość wątroby

Opracowanie własne na podstawie *Puri 2012, Kleiner 2005*

System punktacji sieci badań klinicznych nad niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH CRN) wyróżnia cztery wzorce dystrybucji stłuszczenia [Puri 2012]:

Rysunek 2.
Cztery wzorce rozkładu stłuszczenia według systemu punktacji NASH CRN



Czerwone prostokąty przedstawiają stylizowane preparaty biopsyjne wątroby z trójkątnymi obszarami wrotnymi wątroby i okrągłymi żyłami centralnymi. Małe białe kółka oznaczają stłuszczeniowe hepatocyty. Ilość stłuszczenia jest taka sama w każdym wzorze i jest stosunkowo łagodna w celach demonstracyjnych. Kolejno od góry przedstawiono: (A) stłuszczenie strefy 3, (B) stłuszczenie strefy 1, (C) stłuszczenie panacynowe oraz (D) stłuszczenie azonalne [Puri 2012].

Monitorowanie funkcjonowania nerek

Ze względu na dość częste występowanie u chorych na lipodystrofię zaburzeń w funkcjonowaniu nerek, wskazane jest ich monitorowanie. Na zajęcie nerek wskazuje białkomocz, który może doprowadzić do zespołu nerczycowego i ostatecznie do niewydolności nerek. Białko w moczu należy badać co najmniej raz w roku za pomocą metody dobowej zbiórki moczu lub stosunku białka do kreatyniny w próbce moczu. Wśród powszechnie stosowanych wskaźników służących do oceny funkcjonowania nerek wymienia się również szybkość filtracji kłębuszkowej oraz poziom albuminurii [Akinci 2018, Vart 2016, PES 2016].

Monitorowanie zaburzeń sercowo-naczyniowych

U chorych na lipodystrofię co najmniej raz w roku należy wykonywać pomiar ciśnienia krwi. Elektrokardiografię (EKG) i echokardiografię należy co roku wykonywać u chorych na CGL,

natomiast ocenę ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego oraz monitorowanie arytmii należy rozważyć zwłaszcza u FPL z kardiomiopatią [PES 2016].

3.6. Epidemiologia

Częstość występowania LD szacuje się na 1,3–4,7 przypadków na milion, chociaż wartość ta może być niedoszacowana, ponieważ wiele przypadków pozostaje nierozpoznanych [Bagias 2020]. Dostępne na świecie i w Europie dane szacunkowe, dotyczące 4 głównych podtypów LD, są zróżnicowane (~0,1–90 przypadków/mln osób) w zależności od źródła informacji i metodologii zastosowanej do obliczenia oszacowania. Ogólnoświatowe występowanie LD (oszacowane na podstawie przeszukiwań dużych elektronicznych baz danych medycznych) wynosiło 3,07 przypadków na milion populacji (0,23 przypadków/milion GLD i 2,84 przypadków/milion PLD). Na podstawie informacji literaturowych częstość występowania GLD i PLD oszacowano na odpowiednio 0,96 i 1,67 przypadków na milion [Chiquette 2017].

Wrodzona uogólniona lipodystrofia występuje niezwykle rzadko – w literaturze opisano około 250 przypadków. Szacuje się, że częstość występowania na całym świecie zawiera się w przedziale od 1 przypadku na 200 000 osób do 1 przypadku na 12 milionów osób. Chorzy rozpoznawani są przy urodzeniu lub we wczesnym niemowlęctwie [Quinn 2023].

Rodzinne częściowe LD, w tym warianty lipodystrofii Dunnigana i Kobberlinga, są rzadkie. Uważa się, że częstość występowania wariantu Dunnigana wynosi mniej niż 1 przypadek na 15 milionów osób. Sposób jego dziedziczenia jest autosomalny dominujący. Wariant Kobbleringa jest słabiej scharakteryzowany pod względem częstości występowania i sposobu dziedziczenia, choć odnotowano kilka sporadycznych przypadków [Quinn 2023].

Nabytą uogólnioną lipodystrofię opisano u co najmniej 100 chorych. Kobiety chorują częściej niż mężczyźni w stosunku około 3:1. Nabyta częściowa lipodystrofia jest również rzadka. Opisano około 250 chorych z różnych grup etnicznych, ale największe dotychczasowe badania dotyczyły głównie chorych pochodzenia europejskiego. Proporcja chorych kobiet do mężczyzn zawiera się w przedziale od 4:1 do 8:1. Chorzy z nabytą lipodystrofią najczęściej rozpoznawani są w okresie dojrzewania [Quinn 2023]. Średni wiek wystąpienia APL to około 7 lat, jednakże odnotowano również przypadki choroby występującej dopiero w 4. lub 5. dekadzie życia [Griffing 2020].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Myalepta®], będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje na temat zalecanego sposobu postepowania w leczeniu lipodystrofii częściowej i uogólnionej przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1 3.7.2, 3.7.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne, jak również praktykę kliniczną w Polsce [redacted]

3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych, dotyczących leczenia lipodystrofii.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje:

- *Pediatric Endocrine Society* (*PES*) oraz
- *French National Reference Center for Rare Diseases of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity* (*PRISIS*).

Wytyczne PES zostały opracowane przez ekspertów klinicznych z towarzystw endokrynologicznych z całego świata, natomiast wytyczne PRISIS – zgodnie z zaleceniami francuskiego HAS – na podstawie przeglądu systematycznego oraz multidyscyplinarnego konsensusu ekspertów.

Odnaleziono również dokumenty będące przeglądami systematycznymi, w których przedstawiono praktyczne wskazówki dla lekarzy zajmujących się chorymi z LD, zwracając uwagę na postępy w diagnostyce i leczeniu oraz na bieżące wyzwania związane z opieką kliniczną:

- *HES 2026* wydany przez Greckie Towarzystwo Endokrynologiczne oraz
- *Gilio 2025*.

Nie odnaleziono dokumentów wydanych przez polskie organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu lipodystrofii.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja	Rok wydania	Cel
PRISIS[2]	2022 [PRISIS 2022]	Rozpoznanie i leczenie zespołu Dunningana (FPLD2)
PES[3]	2016 [PES 2016]	Rozpoznanie i leczenie lipodystofii
HES[4]	2026 [HES 2026]	Rozpoznanie i leczenie lipodystofii
Gilio 2025	2025 [Gilio 2025]	Rozpoznanie i leczenie zespołów lipodystrofii

Stosowane terapie zapobiegają lub łagodzą choroby współistniejące z lipodystrofiami, a wczesne wdrożenie leczenia może znacznie zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność związane z tymi schorzeniami. Brak jest jednak leczenia, które mogłoby spowodować odbudowę tkanki tłuszczowej u chorych na LD [PES 2016, Gilio 2025].

Obecnie metreleptyna (MET, rekombinowana ludzka metionyloleptyna) jest jedynym lekiem zatwierdzonym do stosowania w leczeniu powikłań, wynikających z niedoboru leptyny u chorych z lipodystrofią. Nie ma limitu wieku dla rozpoczęcia stosowania metreleptyny[5]. Można rozważyć kontynuację leczenia metreleptyną również podczas ciąży, jeśli odstawienie mogłoby zaszkodzić matce i płodowi, a chora rozumie, że wpływ metreleptyny na ciążę jest nieznany i chce kontynuować leczenie. Dawkę należy dostosowywać w zależności od parametrów metabolicznych i zmiany masy ciała, a ocenę kliniczną i laboratoryjną należy przeprowadzać co 3–6 miesięcy [PES 2016, PRISIS 2022, HES 2026, Gilio 2025].

Porady żywieniowe i systematyczne planowanie posiłków pozostają kluczowymi elementami postępowania dietetycznego: należy ograniczyć cukry proste, preferowane są węglowodany złożone o dużej zawartości błonnika, spożywane w połączeniu z białkami lub tłuszczami. Źródłem tłuszczu w diecie powinny być przede wszystkim tłuszcze cis-mono-nienasycone i długołańcuchowe kwasy tłuszczowe omega-3. Dodatkowo niezbędne jest ustalenie docelowej masy ciała, przy czym we wszystkich postaciach LD zaleca się przyjęcie niższych wartości docelowych masy ciała [PES 2016, PRISIS 2022, HES 2026, Gilio 2025].

[2] ang. *French National Reference Center for Rare Diseases of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity* – francuskie krajowe centrum referencyjne ds. rzadkich chorób wydzielania insuliny i wrażliwości na insulinę
[3] ang. *Pediatric Endocrine Society* – pediatryczne stowarzyszenie endokrynologiczne
[4] ang. *Hellenic Endocrine Society* – Greckie Towarzystwo Endokrynologiczne
[5] Zgodnie z *ChPL Myalepta* oraz *EMA EPAR 2018* stosowanie metreleptyny jest wskazane u chorych na GLD w wieku od 2 lat oraz u chorych na PLD w wieku od 12 lat

U niemowląt ze skrajną hipertrójglicerydemią pomocne może być mleko modyfikowane zawierające trójglicerydy o średniej długości łańcucha. W przypadku ostrego zapalenia trzustki należy zastosować dietę o bardzo niskiej zawartości tłuszczu (<20 g) [PES 2016].

W łagodzeniu objawów cukrzycy, dyslipidemii, nadciśnienia oraz stresu psychicznego i dyskomfortu fizycznego, które są związane z LD, wykorzystuje się: metforminę, insulinę, tiazolidinediony, statyny, fibraty, długołańcuchowe kwasy tłuszczowe omega-3, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II oraz terapie psychologiczną i interwencje chirurgiczne [PES 2016, PRISIS 2022, HES 2026, Gilio 2025]. Ponadto w wytycznych *PRISIS 2022*, *HES 2026* i *Gilio 2025* wskazano na możliwość zastosowania agonistów receptora glukagopodobnego peptyru 1 (GLP-1) i inhibitorów kotransportera glukozowo-sodowego 2 (SGLT2) w celu kontroli powikłań metabolicznych u chorych na rodzinną częściową lipodystrofię (FPLD) w tym typu 2 (FPLD2) [PRISIS 2022, HES 2026, Gilio 2025]. W dokumencie *HES 2026* wskazano również, że konwencjonalne metody leczenia, takie jak pochodne sulfonylomocznika i glinidy, są w dużej mierze nieskuteczne ze względu na dysfunkcję komórek beta i obwodową insulinooporność [HES 2026]. W wytycznych *PES 2016* plazmaferezę wymieniono jako możliwą opcję w przypadkach skrajnej hipertrójglicerydemii, jednak nie stanowi ona rutynowego postępowania i może być rozważana jedynie w wyjątkowych sytuacjach klinicznych.

Dodatkowo, w wytycznych PRISIS zwrócono uwagę na związane z zespołem Dunningana zwyrodnienie mięśni, a jako opcje terapii wymieniono możliwość stosowania fizjoterapii, pomocy mechanicznych (np. wózków inwalidzkich), a także operacje retrakcji ścięgien i ciężkiej skoliozy [PRISIS 2022]. Również najnowsze dokumenty *HES 2026* i *Gilio 2025* wskazują na korzystny wpływ regularnych ćwiczeń aerobowych i siłowych, podkreślając jednocześnie konieczność indywidualnego dostosowania programu ćwiczeń, biorąc pod uwagę stan serca, wytrzymałość fizyczną oraz stabilność metaboliczną [HES 2026, Gilio 2025]. Jako leczenie przeciwbólowe w bólu neuropatycznym wskazano leki przeciwpadaczkowe (gabapentyna, pregabalina), niektóre leki przeciwdepresyjne (klomipramina, imipramina, amitryptylina, duloksetyna) oraz środki stosowane miejscowo na ból (plastry lidokainy) [PRISIS 2022].

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia lipodystrofii oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła rekomendacji, poziom dowodów]	
	Terapia	Populacja
HES 2026	Metreleptyna	• **metreleptyna** stanowi jedyną terapię przyczynową niedoboru leptyny i związanych z nim zaburzeń metabolicznych • u chorych z uogólnioną LD, charakteryzujących się insulinoopornością o ciężkim nasileniu, nadmiernym apetytem i głębokimi zaburzeniami metabolicznymi, wykazano, że terapia metreleptyną znacząco poprawia kontrolę glikemii, dyslipidemię, stłuszczenie wątroby oraz ogólną jakość życia • u chorych z częściową LD o ciężkim nasileniu, u których występują wyraźne powikłania metaboliczne, metreleptyna również zapewnia wymierne korzyści, chociaż jej skuteczność jest mniej wyraźna w porównaniu z efektami obserwowanymi w przypadku postaci uogólnionej • czas rozpoczęcia leczenia metreleptyną ma kluczowe znaczenie dla długoterminowego stanu zdrowia metabolicznego. Chorzy, którzy rozpoczęli terapię przed wystąpieniem powikłań metabolicznych o ciężkim nasileniu, wykazywali niższe stężenie HbA1c, obniżone stężenie trójglicerydów oraz lepszą czynność nerek w porównaniu z osobami, które rozpoczęły leczenie na późniejszym etapie • dzieci w wieku <6 lat w momencie rozpoczęcia terapii osiągały lepsze wyniki metaboliczne w porównaniu ze starszymi rówieśnikami, co potwierdza zasadność wczesnej interwencji w grupach dzieci z grupy ryzyka
Gilio 2025		• u chorych z uogólnioną i częściową LD leczonych metreleptyną śmiertelność może być niższa nawet o 65% w porównaniu z chorymi, którzy wcześniej nie byli leczeni metreleptyną, mimo że choroba u tych chorych ma cięższy przebieg • leczenie metreleptyną zmniejsza różnicę w jakości życia między chorymi z nieleczoną LD a osobami zdrowymi o 59% i 31% odpowiednio w grupie uogólnionej i częściowej LD • wpływ metreleptyny na ciążę, a także na przebieg porodu, pozostaje nieznany u ludzi. Chociaż nie przeprowadzono systematycznych badań, a metreleptyna nie jest zatwierdzona do stosowania w okresie ciąży, odnotowano przypadki kobiet w ciąży cierpiących na lipodystrofię, które były leczone metreleptyną i nie zaobserwowano u nich żadnych widocznych oznak działania teratogennego. Należy jednak zauważyć, że większość kobiet wymaga dodatkowej terapii insulinowej, zwłaszcza w trzecim trymestrze ciąży, pomimo terapii metreleptyną • dawka początkowa wynosi 5 mg dla kobiet i 2,5 mg dla mężczyzn, a dawki dla dzieci dostosowuje się w zależności od masy ciała. Dawkę dostosowuje się w oparciu o reakcje metaboliczne i tolerancję *Uogólniona LD* • metreleptyna jest szczególnie skuteczna w przypadku uogólnionej LD • terapia metreleptyną łagodzi nadmierny apetyt. Może to prowadzić do utraty masy ciała, choć zazwyczaj po kilku miesiącach masa ciała się stabilizuje

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła rekomendacji, poziom dowodów]	
	Terapia	Populacja
		• wykazano, że metreleptyna poprawia poziom glukozy na czczo, obniża HbA1c o 2% oraz zmniejsza poziom trójglicerydów o 60% w czasie roku • dodatkowo obniża stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości, cholesterolu całkowitego oraz zmniejsza stłuszczenia wątroby w czasie 6–12 mies. • łagodzi przerost serca i poprawia prędkość wczesnorozkurczową pierścienia przegrodowego zastawki mitralnej w badaniu echokardiograficznym, zmniejsza białkomocz i hiperfiltrację, poprawia funkcje immunoregulacyjne, normalizuje wydzielanie gonadotropin oraz obniża stężenie androgenów u kobiet z lipodystrofią <u>*Częściowa LD*</u> • niektórzy chorzy z częściową LD mogą odnieść korzyści ze stosowania metreleptyny, chociaż efekty leczenia są mniej wyraźne i dość zróżnicowane • niższe początkowe stężenie leptyny we krwi może wiązać się z lepszą odpowiedzią na leczenie

PES 2016		<u>*Uogólniona LD*</u>
		• metreleptyna (w połączeniu dietą) jest leczeniem pierwszej linii w przypadku zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych [Siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B], można rozważyć jej zastosowanie w zapobieganiu chorobom współistniejącym u dzieci [Siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C];
		• aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, zaleca się częste monitorowanie stężenia glukozy. Należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny o około 50% na początku stosowania metreleptyny u chorych z dobrze kontrolowaną cukrzycą.
		<u>*Częściowa LD*</u>
		• metreleptynę można rozważyć u chorych z hipoleptynemią (leptyna <4 ng/ml) z częściową LD i ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi (HbA1c >8% lub trójglicerydy >500 mg/dl) [Siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: B].
		Stosowane dawki metreleptyny
		• kobiety:
		  • 0,08 mg/kg raz dziennie (<2 r.ż.);
		  • 0,08-0,1 mg/kg raz dziennie (≥2 r.ż. z niewielkimi powikłaniami metabolicznymi);
		  • 0,09-0,12 mg/kg raz dziennie lub w dawce podzielonej dwa razy dziennie (≥2 r.ż. z istotnymi powikłaniami metabolicznymi, np. HbA1c >8%, trójglicerydy >500 mg/dl);
		• mężczyźni:
		  • 0,04-0,06 mg/kg raz dziennie (<2 r.ż. oraz ≥2 r.ż. z niewielkimi powikłaniami metabolicznymi);
		  • 0,06-0,08 mg/kg raz dziennie lub w dawce podzielonej dwa razy dziennie (≥2 r.ż. z istotnymi powikłaniami metabolicznymi, np. HbA1c >8%, trójglicerydy >500 mg/dl);
		• dawkę metreleptyny należy dostosowywać w zależności od parametrów metabolicznych i zmiany masy ciała;
		Ocenę kliniczną i laboratoryjną należy przeprowadzać co 3–6 miesięcy.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła rekomendacji, poziom dowodów]	
	Terapia	**Populacja**
		Kobiety w ciąży powinny otrzymać opiekę prenatalną od położnika mającego doświadczenie w leczeniu cukrzycy oraz lekarza mającego doświadczenie w leczeniu LD [Siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C]. Można rozważyć kontynuację metreleptyny podczas ciąży, jeśli odstawienie mogłoby zaszkodzić matce i płodowi, a chora rozumie, że wpływ metreleptyny na ciążę jest nieznany [kategoria C wg Agencji Żywności i Leków (FDA) i chce kontynuować leczenie [Siła rekomendacji: IIc, poziom dowodów: C].
PRISIS 2022		U chorych z potwierdzonym zespołem częściowej lipodystrofii metreleptyna może być stosowana (w ramach uzupełnienia modyfikacji diety) jako terapia zastępcza w leczeniu powikłań związanych z niedoborem leptyny: • u dorosłych i dzieci od 12. r.ż.; • w przypadku powikłań metabolicznych niedostatecznie kontrolowanych standardowym leczeniem. Należy udokumentować początkowe stężenie leptyny we krwi. Leczenie należy stosować codziennie, o tej samej porze, bez przerw. Dawkę początkową (np. 5 mg lub 1 ml/dzień dla kobiet o masie ciała powyżej 40 kg) dostosowuje się po miesiącu leczenia w zależności od skuteczności metabolicznej (HbA1c, trójglicerydy, zaburzenia czynności wątroby) i tolerancji (masa ciała). Dodatkowo, co 6 miesięcy w oparciu o skuteczność terapii oraz tolerancję i przestrzeganie zaleceń przez chorego powinno się weryfikować zasadność leczenia. Zdecydowanie zaleca się przynajmniej raz w roku oceniać zasadność kontynuacji leczenia podczas multidyscyplinarnej konsultacji w Centrum Referencyjnego PRISIS. Metreleptyna nie jest zalecana kobietom w ciąży. W przypadku chorych leczonych metreleptyną należy rozważyć kontynuację leczenia w czasie ciąży, biorąc pod uwagę, że teratogenność metreleptyny nie jest znana, a przerwanie leczenia niesie ze sobą ryzyko związane ze skrajną insulinoopornością w czasie ciąży, potencjalnymi trudnościami w leczeniu cukrzycy, hipertrójglicerydemią, a także zwiększonym ryzykiem ostrego zapalenia trzustki.
HES 2026	**Leczenie przeciwcukrzycowe: metformina, insulina, tiazolidinediony, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT2**	• konwencjonalne metody leczenia, takie jak pochodne sulfonylomocznika i glinidy, są w dużej mierze nieskuteczne ze względu na dysfunkcję komórek beta i obwodową insulinooporność • **metformina** jest szeroko stosowana jako lek pierwszej linii zwiększający wrażliwość na insulinę, jednak jej skuteczność może być ograniczona u chorych z uogólnioną LD • **tiazolidynodiony** (np. pioglitazon i rozyglitazon) wykazują umiarkowane korzyści w przypadku częściowej LD, ale nie są zalecane w postaciach uogólnionych ze względu na brak złogów tłuszczu umożliwiających redystrybucję lipidów • **agoniści receptora GLP-1** mogą okazać się szczególnie przydatni u chorych z FPLD, u których występuje insulinooporność niezależna od otyłości oraz trudna do kontrolowania cukrzyca, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy. Leki z tej grupy należy traktować jako terapię wspomagającą, a nie modyfikującą przebieg choroby. Każdorazowo należy przeprowadzić indywidualną ocenę stosunku korzyści od ryzyka oraz ściśle monitorować leczenie • u niektórych chorych konieczne jest stosowanie terapii **wysokimi dawkami insuliny,** jednak stosowanie preparatów o wysokim stężeniu (np. insuliny U-500) może być w Europie ograniczone ze względu na problemy z dostępnością.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła rekomendacji, poziom dowodów]	
	Terapia	Populacja
		U chorych z uogólnioną LD preferowane może być podawanie insuliny domięśniowo ze względu na ograniczoną ilość podskórnej tkanki tłuszczowej • u chorych z cukrzycą typu 2 lub otyłością można ponadto rozważyć zastosowanie tirzepatydu lub inhibitorów SGLT2, które mogą również przynosić dodatkowe korzyści wątrobowe
Gilio 2025		• **metformina** jest często stosowana jako lek pierwszej linii w celu zmniejszenia insulinooporności i poprawy kontroli glikemii • **tiazolidynodiony** mogą powodować wzrost stężenia HbA1c, dyslipidemię, podwyższone stężenie transaminaz oraz hiperandrogenizm u chorych z częściową LD, mogą również prowadzić do zwiększenia miejscowych złogów tłuszczu i powstawania tłuszczaków. Ponadto pioglitazon, należący do tej grupy, wiąże się ze zwiększoną częstością występowania niewydolności serca i zatrzymania płynów u chorych z cukrzycą typu 2 i należy go stosować ostrożnie. Bezpieczeństwo i skuteczność obecnie dostępnych tiazolidynodionów w leczeniu uogólnionej LD nie zostały jeszcze w pełni ustalone • **agoniści receptora GLP-1** okazały się obiecujące w terapii obniżającej stężenie glukozy w przypadku rodzinnej lipodystrofii częściowej. Niemniej jednak należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu tych leków u chorych z rozpoznanym zapaleniem trzustki w wywiadzie lub u osób z podwyższonym ryzykiem wystąpienia tego schorzenia. Ponadto, choć stopniowe zmniejszanie dawki nie jest konieczne, należy unikać nagłego odstawienia leczenia, ponieważ może to spowodować gwałtowny nawrót hipertrójglicerydemii, a w konsekwencji utratę kontroli metabolicznej • **inhibitory SGLT2** mogą stanowić dodatkową opcję terapeutyczną, ponieważ wykazały skuteczność w obniżaniu stężenia HbA1c u chorych z częściową LD. Jednak przy podejmowaniu zindywidualizowanych decyzji należy uwzględnić ryzyko wystąpienia choroby naczyń obwodowych i kwasicy ketonowej • **insulina** – z powodu ciężkiej insulinooporności wielu chorych z LD wymaga dużych dawek insuliny w celu kontrolowania stężenia glukozy we krwi. Wysokie dzienne zapotrzebowanie na insulinę może przekraczać objętość tolerowaną w przypadku standardowych preparatów insuliny U-100, co prowadzi do dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, opóźnionego wchłaniania lub słabego przestrzegania zaleceń terapeutycznych. W takich przypadkach stosowanie skoncentrowanych preparatów insuliny, takich jak lispro U-200, glargina U-300 lub insulina zwykła U-500, może pomóc zminimalizować objętość wstrzyknięcia oraz poprawić zarówno profil farmakokinetyczny, jak i komfort chorych
PES 2016		• **metformina** jest lekiem pierwszej linii w leczeniu cukrzycy i insulinooporności [Siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C]; • **insulina** jest skuteczna w przypadku hiperglikemii. U niektórych chorych mogą być wymagane preparaty skoncentrowane oraz duże dawki leku [Siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C]. U chorych z uogólnioną LD może wystąpić konieczność przyjmowania insuliny drogą domięśniową z powodu braku tłuszczu podskórnego; • **tiazolidynodiony** mogą łagodzić powikłania metaboliczne w przypadku częściowej LD, ale należy je stosować z dużą ostrożnością w przypadku uogólnionej LD [Siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: B].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła rekomendacji, poziom dowodów]	
	Terapia	**Populacja**
PRISIS 2022		• **metforminę** poza wskazaniami rejestracyjnymi (ang. *off-label*) można wdrożyć w przypadku zaburzeń metabolizmu węglowodanów (hiperglikemia na czczo > 1 g/l lub nietolerancja węglowodanów przy stężeniu glukozy poniżej >1,40 g/l w doustnym teście obciążenia glukozą (OGTT)). Leczenie metforminą należy przerwać w przypadku ciąży.; • w LD stosowana może być **insulina**, która najczęściej podawana jest w dużych dawkach lub postaciach skoncentrowanych, włączając w to pompę podskórną, pod nadzorem wyspecjalizowanego zespołu; • **tiazolidynodion**y nie są dostępne we Francji; • wykazano pozytywny wpływ **agonistów receptora GLP-1** na kontrolę glikemii u niektórych chorych na FPLD2. U chorych należy ocenić ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki, które jest wyższe wśród chorych ze współwystępującą hipertrójgliceridemią; • u chorych na FPLD2 zastosowanie mogą znaleźć **inhibitory SGLT2** ze względu na ich wpływ na zmiany metaboliczne, a także powikłania sercowo-naczyniowe, funkcjonowanie nerek i wątroby.
HES 2026	**Leczenie stosowane w dyslipidemii: statyny, fibraty, długołańcuchowe kwasy tłuszczowe omega-3**	• **statyny** pozostają leczeniem pierwszej linii w przypadku hipercholesterolemii • **fibraty i kwasy tłuszczowe omega-3** są wskazane w hipertrójglicerydemii o ciężkim nasileniu, zwłaszcza w celu zapobiegania zapaleniu trzustki • w przypadku hipercholesterolemii opornej na leczenie można rozważyć dodanie **inhibitorów PCSK9**
Gilio 2025		• postępowanie w przypadku dyslipidemii powinno być zgodne z ogólnymi wytycznymi • **statyny** w połączeniu ze zmianą stylu życia stosowane w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, jednak u chorych z miopatią lub dystrofią mięśniową leki te należy stosować ostrożnie • w przypadku niewystarczającej poprawy stężenia trójglicerydów można rozważyć dodanie **fenofibratu** • **kwasy tłuszczowe omega-3** są powszechnie stosowane, jednak ich skuteczność pozostaje nieudowodniona • **inhibitory PCSK9** nie były dotychczas przedmiotem systematycznych badań u chorych z LD
PES 2016		• **statyny** należy stosować jednocześnie ze zmianą stylu życia (przy uwzględnieniu wieku, statusu rozrodczego i tolerancji leczenia) [Siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C]; • zastosowanie **fibratów** lub **długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3** zaleca się w przypadku trójglicerydów >500 mg/dl oraz można rozważyć w przypadku trójglicerydów >200 mg/dl [Siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C]; • należy zachować ostrożność podczas stosowania **statyn i fibratów** ze względu na zwiększone ryzyko miopatii, zwłaszcza w przypadku rozpoznanego zapalenia mięśni lub dystrofii mięśniowej; • **plazmaferezę** stosowano w przypadku skrajnie nasilonej hipertrójglicerydemii, jednak zabieg musi być często powtarzany.
PRISIS 2022		• leczenie **fibratami** należy rozpocząć, gdy tylko stężenie trójglicerydów w osoczu przekroczy 5 g/l (5,65 mmol/l); • jeśli odpowiedź na **fibraty** jest niewystarczająca, można zastosować **suplementację kwasami tłuszczowymi omega-3**;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła rekomendacji, poziom dowodów]	
	Terapia	**Populacja**
		• we względu na duże ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z zespołem Dunnigana, leczenie **fibratami** można rozważyć także u chorych z wysokim stężeniem trójglicerydów (>2,00 g/l lub 2,26 mmol/l) i niskim poziomem cholesterolu HDL (<0,50 g/l lub 1,30 mmol/l u kobiet i <0,40 g/l (1,00 mmol/l) u mężczyzn), po osiągnięciu docelowego poziomu cholesterolu LDL – zalecane jest użycie fenofibratu. Gemfibrozyl nie jest zalecany w skojarzeniu ze statynami; • należy wykonywać badania lipidowe i wątrobowe po 2–3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (**statyny, fibraty**) • ze względu na potencjał wystąpienia objawów mięśniowych (ból, zmęczenie lub dystrofia mięśniowa) w zespole Dunnigana, przed wprowadzeniem leczenia zmniejszającego stężenie lipidów zaleca się oznaczenie fosfokinazy kreatynowej i sprawdzenie czynności wątroby. Nie należy rozpoczynać leczenia zmniejszającego stężenie lipidów, jeśli aktywność fosfokinazy kreatynowej wynosi >5 N, a aminotransfera z >3 N. Pomiary fosfokinazy kreatynowej powinny być powtarzane 1 lub 2 razy w roku po rozpoczęciu leczenia. Podczas leczenia zaleca się rutynowe monitorowanie objawów mięśniowych.
HES 2026	**Leczenie nadciśnienia tętniczego: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II**	• u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozpocząć leczenie statynami, lekami przeciwnadciśnieniowymi – inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II – oraz kwasem acetylosalicylowym.
Gilio 2025		• biorąc pod uwagę wysokie ryzyko miażdżycowej choroby naczyniowej, chorzy powinni unikać palenia tytoniu i skutecznie leczyć nadciśnienie tętnicze.
PES 2016		• **inhibitory konwertazy angiotensyny** lub **antagoniści receptora angiotensyny II** są lekami pierwszej linii w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z cukrzycą [Siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C].
PRISIS 2022		• nadciśnienie tętnicze leczy się zgodnie z zaleceniami w populacji ogólnej, ale należy zwrócić uwagę na stosowanie beta-blokerów, które mogą wywołać bradykardię oraz niektórych antagonistów wapnia, ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń przewodzenia; • po wstępnej ocenie dalsze postępowanie kardiologa dostosowywane jest do wywiadu chorego i rodzinnego oraz genotypu chorego. Badanie powinno obejmować ocenę kliniczną, pomiar ciśnienia krwi i EKG (przynajmniej raz w roku). W przypadku potwierdzonej kardiomiopatii lub zaburzeń rytmu/przewodnictwa należy, we współpracy z kardiologiem, dopasować częstotliwość wykonywania echokardiografii serca i EKG Holter 24/48 h.
PES 2016	**Antykoncepcja, hormonalna terapia zastępcza**	• nie należy stosować doustnych estrogenów [Siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C]; • należy rozważyć stosowanie wyłącznie progestagennych lub niehormonalnych środków antykoncepcyjnych (gdy konieczna jest antykoncepcja) [Siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C]; • jeśli konieczne jest zastosowanie estrogenowej terapii zastępczej, należy zastosować estrogen przezskórny [Siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła rekomendacji, poziom dowodów]	
	Terapia	Populacja
PRISIS 2022		Antykoncepcja: • w związku z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (cukrzyca, nadciśnienie, dyslipidemia, wczesne zdarzenia miażdżycowe), chorym na FPLD2 zalecana jest antykoncepcja progestagenowa, wkładka wewnątrzmaciczna lub niehormonalna metoda antykoncepcji. Leczenie hirsutyzmu/trądziku: • chorym z hirsutyzmem lub trądzikiem należy zaproponować leczenie antyandrogenowe. U tych chorych leczeniem pierwszego rzutu nie jest antykoncepcja złożona z estrogenu i progestyny. W zależności od nasilenia hiperandrogenizmu można zastosować terapię antygonadotropową progestynami w skojarzeniu z estrogenami podawanymi przezskórnie; • w przypadku stosowania octanu cyproteronu choremu należy przekazać ustną i pisemną informację dotyczącą ryzyka wystąpienia oponiaka, która powinna zostać podpisana przez lekarza i chorego. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać rezonans magnetyczny mózgu; • można rozważyć zastosowanie spironolaktonu (poza wskazaniem), ale należy go łączyć z antykoncepcją; • w przypadku znacznego hirsutyzmu zaleca się depilację laserową (elektrolizę lub fotoepilację).
HES 2026	**Dieta**	• dieta odgrywa kluczową rolę w kontroli insulinooporności, dyslipidemii i stłuszczenia wątroby w lipodystrofii • szczególnie u chorych z uogólnioną LD nacisk kładzie się na zbilansowaną dietę śródziemnomorską, bogatą w produkty o niskim indeksie glikemicznym oraz kontrolowane spożycie makroskładników odżywczych, w celu poprawy kontroli metabolicznej i złagodzenia nadmiernego apetytu • diety o ograniczonej kaloryczności obniżają stężenie trójglicerydów i poprawiają kontrolę glikemii, zwłaszcza u młodzieży i dorosłych, choć przestrzeganie zaleceń dietetycznych nadal stanowi wyzwanie • u chorych pediatrycznych ograniczenie kaloryczne musi być starannie wyważone i monitorowane, aby zapobiec niedożywieniu, a jednocześnie skutecznie przeciwdziałać powikłaniom metabolicznym • zaleca się ustrukturyzowany rozkład makroskładników odżywczych, składający się w 50–60% z węglowodanów złożonych, w 20–30% z tłuszczów (głównie kwasów tłuszczowych jednonienasyconych w układzie cis oraz długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3) oraz w około 20% z białka • należy ograniczyć do minimum spożycie cukrów prostych ze względu na ich rolę w nasilaniu hiperglikemii i lipogenezy wątrobowej. Priorytetowo należy traktować węglowodany złożone o wysokiej zawartości błonnika, aby zwiększyć uczucie sytości i stabilność metaboliczną • u niemowląt z hipertrójglicerydemią o ciężkim nasileniu trójglicerydy o średniej długości łańcucha mogą stanowić alternatywne źródło energii o mniejszym ryzyku nasilenia dyslipidemii • w trakcie ostrych epizodów zapalenia trzustki zaleca się dietę o bardzo niskiej zawartości tłuszczów (<20 g/dobę) w celu zmniejszenia obciążenia metabolicznego, z stopniowym wprowadzaniem tłuszczów pokarmowych w zależności od tolerancji chorego • porady żywieniowe i systematyczne planowanie posiłków pozostają kluczowymi elementami postępowania dietetycznego, pomagając chorym w przestrzeganiu zindywidualizowanych zmian w diecie, a jednocześnie

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła rekomendacji, poziom dowodów]	
	Terapia	Populacja
		zapewniając odpowiednie spożycie składników odżywczych w celu wsparcia ogólnego stanu zdrowia i stabilności metabolicznej
Gilio 2025		• większości chorych zaleca się stosowanie zbilansowanej diety składającej się w 50–60% z węglowodanów, w 20–30% z tłuszczów i w około 20% z białek • w przypadku osób cierpiących na ciężką hiperglikemię i zapalenie trzustki wywołane chylomikronemią korzystna może być dieta o bardzo niskiej zawartości tłuszczów, w której mniej niż 15% energii pochodzi z tłuszczów spożywczych • wszyscy chorzy powinni unikać alkoholu, ponieważ może on nasilać hipertrójglicerydemię i uszkodzenia wątroby • przy zalecaniu terapii dietetycznej niezbędne jest ustalenie docelowej masy ciała, przy czym we wszystkich postaciach LD zaleca się niższe wartości docelowe masy ciała • modyfikacje diety mogą stanowić szczególne wyzwanie w przypadku uogólnionej LD ze względu na nadmierny apetyt spowodowany niedoborem leptyny. Ponadto chorzy ci mogą być błędnie rozpoznawani jako osoby niedożywione ze względu na ich wyjątkowo szczupłą sylwetkę i brak tłuszczu podskórnego. Może to skutkować niewłaściwymi interwencjami żywieniowymi, takimi jak przymusowe karmienie lub suplementacja wysokokaloryczna, co może dodatkowo nasilać powikłania metaboliczne, w tym insulinooporność i hipertrójglicerydemię • w przypadku chorych z częściową LD kluczowe znaczenie ma utrzymanie idealnej masy ciała przy minimalnym gromadzeniu się tłuszczu ektopowego, co może skutkować wskaźnikiem BMI poniżej 20 kg/m^2, ponieważ chorzy z FPLD często borykają się z obciążeniem chorobami metabolicznymi odpowiadającym wartości BMI o 10-12 pkt wyższej niż ich zmierzona wartość
PES 2016		• przestrzeganie diety o zbilansowanym składzie makroskładników [Siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C]; • u dorosłych stosowanie diet niskokalorycznych [Siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C]; • w ostrym zapaleniu trzustki wywołanym chylomikronemią należy stosować diety o bardzo niskiej zawartości tłuszczu [Siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C]; • skonsultować się z dietetykiem w przypadku specjalistycznych potrzeb żywieniowych, zwłaszcza niemowląt i małych dzieci. Należy unikać przekarmiania [Siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C]; • formuły oleju trójglicerydowego o średniej długości łańcucha mogą dostarczać energii i zmniejszać stężenie trójglicerydów u niemowląt [Siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C]; • ograniczenia żywieniowe w celu kontroli powikłań metabolicznych muszą być zrównoważone wymaganiami dotyczącymi wzrostu u dzieci; • przestrzeganie diety zawierającej 50-60% węglowodanów, 20-30% tłuszczu i około 20% białka.
PRISIS 2022		Leczenie FPLD powinno opierać się przede wszystkim na modyfikacji stylu życia i diety, które należy wdrożyć od razu po wystąpieniu podejrzenia FPLD, jeszcze zanim pojawią się powikłania, najlepiej we współpracy z dietetykiem. W lipodystrofii zmniejszona zdolność tkanki tłuszczowej do magazynowania nadmiaru energii odgrywa ważną rolę w rozwoju zmian metabolicznych. Należy zatem unikać sytuacji, w których spożycie energii z pożywienia przekracza wydatek energetyczny. Zalecane spożycie składników odżywczych jest następujące:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła rekomendacji, poziom dowodów]	
	Terapia	Populacja
		• 40-55% węglowodanów, z preferencją węglowodanów złożonych o niskim indeksie glikemicznym (<55), np. rośliny strączkowe, pszenica, komosa ryżowa, ryż i makaron pełnoziarnisty; • 35-40% tłuszczów, z preferencją jedno- i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, w tym omega 3 (z orzechów włoskich, rzepaku, soi, tłustych olejów rybich) oraz z ograniczeniem nasyconych kwasów tłuszczowych (wędliny, sery, masło, śmietana); • 10-20% białka; • warzywa są niezbędne ze względu na obecność błonnika; • należy maksymalnie ograniczyć węglowodany proste pochodzące ze słodkich produktów (5% na porcję). Dodatkowe zalecenia: • aby ograniczyć ryzyko hipertrójglicerydemii i stłuszczenia wątroby, wymagane jest ograniczenie/unikanie napojów alkoholowych lub słodkich; • zdecydowanie odradza się palenie ze względu na wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.
HES 2026	**Aktywność fizyczna**	• regularne ćwiczenia aerobowe i siłowe mają korzystny wpływ na wrażliwość na insulinę, utrzymanie masy mięśniowej oraz metabolizm lipidów • programy ćwiczeń należy dostosowywać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan serca, wytrzymałość fizyczną oraz stabilność metaboliczną • chorzy z kardiomiopatią związaną z LD powinni przejść badania kardiologiczne przed podjęciem intensywnej aktywności fizycznej, a osoby z powiększeniem wątroby i śledziony o ciężkim nasileniu lub litycznymi zmianami kostnymi powinny unikać uprawiania sportów kontaktowych • w przypadku chorych doświadczających zaburzeń termoregulacji, modzeli podeszwowych lub dolegliwości mięśniowo-szkieletowych zalecane mogą być aktywności o niskim obciążeniu, takie jak jazda na rowerze, pływanie lub ćwiczenia z taśmami oporowymi
Gilio 2025		• w celu poprawy kontroli metabolicznej zaleca się regularną aktywność fizyczną, jednak przed rozpoczęciem programu ćwiczeń lekarze powinni ocenić, czy nie występują jakiekolwiek nieprawidłowości sercowe lub mięśniowe charakterystyczne dla danego podtypu LD
PES 2016		• zachęca się do aktywności fizycznej, w przypadku braku szczególnych przeciwwskazań [Siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C]; • chorzy z podtypami lipodystrofii predysponowanymi do kardiomiopatii powinni poddać się ocenie kardiologicznej przed rozpoczęciem ćwiczeń [Siła rekomendacji: III, poziom dowodów: C]; • sportów kontaktowych powinni unikać chorzy z ciężką hepatosplenomegalią i CGL ze zmianami kostnymi.
PRISIS 2022		• chorych z lipodystrofią należy zachęcać do regularnej aktywności fizycznej, co najmniej 3,5 godziny tygodniowo (1 godzina dziennie w przypadku dzieci). Aktywność fizyczną należy łączyć z ćwiczeniami rozciągającymi. Rodzaj aktywności fizycznej powinien być dostosowany do możliwości funkcjonalnych chorych (ból, męczliwość mięśni).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła rekomendacji, poziom dowodów]	
	Terapia	Populacja
HES 2026	Interwencja psychologiczna lub chirurgiczna	• zintegrowane wsparcie psychospołeczne, poradnictwo behawioralne oraz interwencje w zakresie zdrowia psychicznego mają zasadnicze znaczenie • istnieje potrzeba rutynowej oceny psychologicznej oraz zindywidualizowanej opieki w zakresie zdrowia psychicznego w ramach holistycznego podejścia terapeutycznego
Gilio 2025		• konieczne są dalsze badania w celu oceny długoterminowych korzyści wynikających z chirurgii metabolicznej u chorych z LD • chorzy powinni mieć dostęp do wsparcia psychologicznego i w zakresie zdrowia psychicznego • ważne jest również otrzymanie opieki ze strony multidyscyplinarnego zespołu posiadającego doświadczenie w leczeniu bólu • ponieważ dolegliwości fizyczne lub cierpienie psychiczne u chorych z LD mogą wynikać z ich wyglądu, należy im również zapewnić możliwość poddania się zabiegom chirurgii plastycznej • lipatrofię twarzy można złagodzić za pomocą autologicznego przeszczepienia tłuszczu lub wypełniaczy skórnych, a nadmiar tkanki tłuszczowej z twarzy, szyi i okolicy sromu można usunąć poprzez lipektomię lub liposukcję • w przypadku niektórych podtypów FPLD można również rozważyć miejscowe wstrzyknięcie kwasu dezoksycholowego w celu leczenia nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej w okolicy podbródkowej.
PES 2016		• chorych należy zbadać pod kątem stresu psychicznego i dyskomfortu fizycznego związanego z LD i w razie potrzeby skierować do specjalistów zajmujących się zdrowiem psychicznym lub chirurgów plastycznych [Siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C]; • w LD twarzy można zastosować autologiczny transfer tłuszczu (w APL), wypełniacze skórne lub przeszczepy mięśni. Nadmiar tłuszczu z głowy, szyi lub sromu można zredukować chirurgicznie lub złagodzić za pomocą liposukcji. U niektórych kobiet rozważyć można zastosowanie implantów piersi.
PRISIS 2022		• w zależności od sytuacji i sposobu postrzegania choroby może być konieczne skorzystanie z opieki psychologicznej, szczególnie w okresie rozpoznania lub ważnych wydarzeń życiowych (dorastanie, przejście z pediatrii na medycynę dorosłych, ciąża). Należy zwrócić uwagę na poziom akceptacji choroby (postrzeganie obrazu siebie, powikłania). Pomocne może być zwrócenie się do organizacji rodzinnych i chorych. Ocena psychologiczna powinna być włączona do programów edukacji terapeutycznej; • w przypadku znaczących zaburzeń psychologicznych u dorosłych, choremu można zaproponować konsultację z chirurgiem plastycznym. Miejsca przerostu tkanki tłuszczowej, często zlokalizowane na twarzy, u nasady kończyn i w okolicy łonowej, leczy się poprzez liposukcję lub resekcję chirurgiczną (dermo-lipektomię). Obszary zanikowe, głównie piersi i kończyn, można leczyć autologicznymi zastrzykami tłuszczu. Tłuszcz może następnie zostać przeniesiony z obszarów przerostu do obszarów zaniku. Konieczne jest wykonanie odpowiednich badań przed zabiegiem oraz zapoznanie chorego z ryzykiem związanym z wykonaniem zabiegu.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła rekomendacji, poziom dowodów]	
	Terapia	Populacja
PRISIS 2022	**Leczenie objawów nerwowo-mięśniowych**	Zwyrodnienie mięśni jest częste w przebiegu zespołu Dunningana, jednak nie ma dostępnego leczenia, opartego na patofizjologii choroby, mogącego złagodzić zanik mięśni i zmniejszenie siły mięśniowej. Obecne opcje terapii, które należy wdrożyć, obejmują: • fizjoterapię, w tym rozciąganie, masaż i delikatne wzmacnianie mięśni w celu stabilizacji ścięgien i zapobiegania zanikowi mięśni; • pomoce mechaniczne (laska, chodzik i wózek inwalidzki), jeśli są konieczne; • operacje retrakcji ścięgien (zwłaszcza Achillesa) i ciężkiej skoliozy, po ocenie wydolności oddechowej i zastosowaniu fizjoterapii oddechowej, wspomaganiu kaszlu i nieinwazyjnej wentylacji (jeśli są konieczne). Ponadto u chorych cierpiących na choroby układu oddechowego należy wykonywać szczepienia przeciw grypie i pneumokokom. Podczas zabiegów chirurgicznych laminopatii mięśni należy unikać stosowania depolaryzujących środków zwiotczających mięśnie (sukcynylocholina) i wziewnych środków znieczulających (halotan, izofluran); W bólu neuropatycznym można stosować leki przeciwpadaczkowe (gabapentyna, pregabalina), niektóre leki przeciwdepresyjne (klomipramina, imipramina, amitryptylina, duloksetyna) oraz środki stosowane miejscowo (plastry lidokainy). W zespole przewodowym (ang. *ductal syndrome*) można rozważyć leczenie chirurgiczne (endoskopia).

Siła rekomendacji
I – interwencja jest użyteczna i skuteczna
IIa – waga dowodów/opinii przemawia za użytecznością/skutecznością interwencji
IIb –mniejszy stopień pewności dotyczący użyteczności/skuteczności interwencji wynikający z dostępnych dowodów/opinii
III – interwencja nie jest użyteczna/skuteczna i może być szkodliwa
Poziom dowodów
A – wystarczające dowody z wielu badań z randomizacją
B – ograniczone dowody z pojedynczego, randomizowanego badania lub innych nierandomizowanych badań
C – oparte na opinii ekspertów, studiach przypadków lub standardach opieki

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[redacted]

[redacted]

3.7.3. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce

Analiza odnalezionych wytycznych klinicznych opisujących terapie stosowane u chorych oraz badania ankietowego wykazała, że obecnie nie istnieje terapia o zarejestrowanym wskazaniu w leczeniu lipodystrofii, która mogłaby stanowić alternatywę dla leku Myalepta®. Metreleptyna jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu o udowodnionej skuteczności, natomiast wszystkie pozostałe stosowane terapie należy uznać za BSC.

Analiza obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce wskazuje, że lekami finansowanymi we wskazaniach, które mogą dotyczyć objawowej terapii chorych na liodystrofię są:

- leki hipoglikemizujące: metformina, insulina, pochodne sulfonylomocznika (np. glimepiryd);
- leki stosowane w dyslipidemii: statyny i fibraty;
- leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym: antagoniści receptora angiotensyny II (np. losartan) lub inhibitory konwertazy angiotensyny (np. enalapryl);
- leki stosowane w leczeniu hirsutyzmu/trądziku (np. octan cyproteronu + estrogeny);
- leki stosowane w bólu neuropatycznym (np. pregabalina).

Cholestyramina, [redacted], finansowana jest w ramach importu docelowego [RP 4_2025].

Tiazolidinediony (rozyglitazon oraz pioglitazon) nie są refundowane w Polsce ze środków publicznych w żadnym ze wskazań, [redacted]

W wytycznych *PRISIS 2022* oraz *HES 2026* i *Gilio 2025* wskazano na możliwość zastosowania agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT2 w celu kontroli powikłań metabolicznych u chorych na FPLD w tym typu 2 (FPLD2). W Polsce ze środków publicznych finansowane są one jednak tylko w szczególnych subpopulacjach chorych z cukrzycą.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu hirsutyzmu/trądziku rozważyć można zastosowanie spironolaktonu. Natomiast w łagodzeniu bólu neuropatycznego można stosować leki przeciwpadaczkowe (gabapentyna), niektóre leki przeciwdepresyjne (np. klomipramina, duloksetyna) oraz środki stosowane miejscowo (plastry lidokainy). Należy jednak zaznaczyć, że leki te nie są finansowane w Polsce w ww. wskazaniach.

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono poniżej.

Tabela 5.
Technologie medyczne stosowane w ramach BSC w łagodzeniu objawów związanych z lipodystrofią

Terapia[6]	Finansowanie[7]
Metreleptyna	
Metreleptyna	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.
Leki hipoglikemizujące	
Metformina (np. Avamina®, Formetic®)	**Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: cukrzyca; • wskazanie pozarejestracyjne: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; • poziom odpłatności: ryczałt. **Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: zespół policystycznych jajników; nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi; • poziom odpłatności: 30%. **Wykaz leków refundowanych D1 i D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy poniżej 18. r.ż. i chorzy 65+).
Insulina (np. NovoRapid®, Fiasp®, Tresiba®, Ryzodeg®, Toujeo®)	**Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: cukrzyca, cukrzyca typu I; • poziom odpłatności: ryczałt. **Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia, leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat, leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 roku życia; • poziom odpłatności: 30%. **Wykaz leków refundowanych D1 i D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy poniżej 18. r.ż. i chorzy 65+).
Pochodne sulfonylo-mocznika – glimepiryd (np. Amaryl®)	**Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: cukrzyca; • poziom odpłatności: ryczałt. **Wykaz leków refundowanych D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+).
Inhibitory SGLT-2 – np. kanagliflozyna (Invokana®)	**Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych ≥2 lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub

[6] Wskazano przykładowe produkty lecznicze, które są stosowane w łagodzeniu objawów związanych z lipodystrofią.
[7] Poziom odpłatności dotyczy wskazań obejmujących objawy związane z lipodystrofią.

Terapia[6]	Finansowanie[7]
	2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność ≥3 głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; • poziom odpłatności: 30%. **Wykaz leków refundowanych D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+).
Agoniści receptora GLP-1 – np. semaglutyd (Ozempic®)	**Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych ≥ 2 lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI ≥30 kg/m^2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność ≥2 głównych czynników ryzyka spośród wymienionych: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu; • poziom odpłatności: 30%. **Wykaz leków refundowanych D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+).
Tiazolidinediony (rozyglitazon oraz pioglitazon)	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.
Leki stosowane w dyslipidemii	
Statyny (atorwastatyna, rozuwastatyna) (np. Apo-Atorva ®, Crosuvo®)	**Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • wskazanie pozarejestracyjne: ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów (Apo-Atorva®); • poziom odpłatności: 30%. **Wykaz leków refundowanych D1 i D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy poniżej 18. r.ż. i chorzy 65+). Wskazania zarejestrowane w ChPL, m.in.: • u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z pierwotną hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią oraz z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią (Crosuvo®); • u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat i starszych z pierwotną hipercholesterolemią, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub hiperlipidemią złożoną mieszaną (Apo-Atorva®).
Fibraty (fenofibrat) (np. Fenardin®, Grofibrat®)	**Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • poziom odpłatności: 30%. **Wykaz leków refundowanych D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+). Wskazania zarejestrowane w ChPL, m.in.:

Terapia[6]	Finansowanie[7]
	• hiperlipidemia mieszana i hipertrójglicerydemia.
Cholestryamina (np. Vascosan S®)	Finansowany w ramach importu docelowego we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) [RP 4_2025].
Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe omega-3 (EPA, DHA)	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.
Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym	
Inhibitory konwertazy angiotensyny – enalapryl (Enarenal®)	**Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • wskazanie pozarejestracyjne: niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia; • poziom odpłatności: ryczałt. **Wykaz leków refundowanych D1 i D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy poniżej 18. r.ż. i chorzy 65+). Wskazania zarejestrowane w ChPL, m.in.: • leczenie nadciśnienia tętniczego.
Antagoniści receptora angiotensyny II – losartan (np. Lorista®, Cozaar®)	**Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • wskazanie pozarejestracyjne: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia; • poziom odpłatności: 30%. **Wykaz leków refundowanych D1 i D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy poniżej 18. r.ż. i chorzy 65+). Wskazania zarejestrowane w ChPL, m.in.: • leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.
Leki stosowane w leczeniu hirsutyzmu/trądziku	
Octan cyproteronu + estrogeny) (np. Cyprodiol®)	**Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • poziom odpłatności: 30%. Wskazania zarejestrowane w ChPL: • umiarkowany do ciężkiego trądzik (z łojotokiem lub bez niego) związany z wrażliwością na androgeny i (lub) hirsutyzm u kobiet w wieku rozrodczym.
Spironolakton (np. Finospir®)	**Brak finansowania we wskazaniu** **Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;

Terapia[6]	Finansowanie[7]
	• wskazanie pozarejestracyjne: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia; pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory; • poziom odpłatności: 30%. **Wykaz leków refundowanych D1 i D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy poniżej 18. r.ż. i chorzy 65+). Wskazania zarejestrowane w ChPL, m.in.: • pierwotny hiperaldosteronizm, leczenie przewlekłej skurczowej niewydolności serca, w leczeniu nadciśnienia jako lek dodatkowy u chorych niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe.
Leki stosowane w bólu neuropatycznym	
Gabapentyna (np. Gabapentin Teva®)	**Brak finansowania we wskazaniu** **Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: padaczka oporna na leczenie; • wskazanie pozarejestracyjne: ból inny niż określony w ChPL – leczenie wspomagające u chorych na nowotwory; • poziom odpłatności: ryczałt. **Wykaz leków refundowanych D1 i D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy poniżej 18. r.ż. i chorzy 65+).
Pregabalina (np. Lyrica®)	**Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: leczenie dorosłych chorych z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym; • wskazanie pozarejestracyjne: neuropatia u dzieci do 18. roku życia; • poziom odpłatności: ryczałt. **Wykaz leków refundowanych D1 i D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy poniżej 18. r.ż. i chorzy 65+).
Plastry z lidokainą (np. Versatis®)	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.
Leki przeciwdepresyjne (klomipramina, imipramina, amitryptylina, duloksetyna) (np. Anafranil®, Dulsevia®)	**Brak finansowania we wskazaniu** **Klomipramina:** **Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: choroby psychiczne lub upośledzenie umysłowe; • poziom odpłatności: bezpłatny do limitu. **Wykaz leków refundowanych D1 i D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy poniżej 18. r.ż. i chorzy 65+). **Duloksetyna:** **Wykaz leków refundowanych:** • wskazanie: Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32.2, F32.3, F33.2, F33.3 wg ICD-10); • wskazanie pozarejestracyjne: Zaburzenia lękowe i adaptacyjne (F40; F41; F43 wg ICD - 10) do ukończenia 18. r.ż.; • poziom odpłatności: 30%. **Wykaz leków refundowanych D1 i D2:** • poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy poniżej 18. r.ż. i chorzy 65+).

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*

3.7.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza

Ponieważ choroby rzadkie takie jak lipodystrofia nie występują powszechnie są często trudne do rozpoznania. Wydłużone w czasie rozpoznanie może prowadzić do opóźnień w zastosowaniu odpowiednich interwencji i opiece nad chorymi, co w niektórych przypadkach może przyczynić się do przedwczesnego zgonu. Lipodystrofia jest chorobą, która występuje także u dzieci, powodując skrócenie oczekiwanej długości życia lub obniżenie jego jakości. W związku z tym kluczowe znaczenie ma opracowywanie lub ulepszanie rozwiązań medycznych, które można stosować w populacji pediatrycznej [NIH_FDA].

W przypadku braku zastosowania odpowiedniej terapii, rokowania chorych na LD są niekorzystne, a przyczyny ich przedwczesnej śmiertelności obejmują głównie marskość wątroby, powikłania sercowo-naczyniowe, zapalenie trzustki, schyłkową niewydolność nerek oraz posocznicę. W celu zmniejszenia negatywnego wpływu hiperglikemii i długoterminowych powikłań związanych z cukrzycą, istotna jest poprawa kontroli glikemii. Kluczowa jest także redukcja stężenia trójglicerydów, ponieważ taki stan zwiększa ryzyko ostrego zapalenia trzustki i choroby sercowo-naczyniowej. Jednym ze stosowanych podejść terapeutycznych jest zmniejszenie spożycia kalorii, jednak jest to często prawie niemożliwe u chorych z uogólnioną LD, którzy cierpią na hiperfagię, wynikającą z bardzo niskiego poziomu leptyny. Dodatkowym obciążeniem dla chorych na LD są zmiany w wyglądzie fizycznym spowodowane lipodystrofią, które mogą powodować stres psychiczny i fizyczny dyskomfort [Brown 2018, Araújo-Vilar 2019].

Obniżenie jakości życia i stres psychiczny u chorych z lipodystrofią mogą zwiększać ryzyko wystąpienia depresji. Ponadto badania sugerują, że leptyna może mieć właściwości przeciwdepresyjne i odgrywać kluczową rolę w regulacji nastroju, stąd jej niski poziom może korelować z występowaniem depresji. Wyniki badań sugerują, że metreleptyna może mieć silne działanie przeciwdepresyjne u chorych z hipoleptynemią, niezależnie od przyczyny niedoboru leptyny [Vieira 2022].

U chorych z lipodystrofią i towarzyszącą cukrzycą lub hipertrójglicerydemią obecnie dostępne terapie obejmują:

- modyfikację diety (niskokaloryczna, niskotłuszczowa i niskowęglowodanowa) oraz

- interwencję farmakologiczną z użyciem leków hipoglikemizujących oraz leków zmniejszających stężenie lipidów we krwi.

Chorzy z łagodniejszymi zaburzeniami metabolicznymi mogą być skutecznie leczeni takimi terapiami na początku procesu chorobowego. Jednak choroba postępuje i osoby z cięższymi nieprawidłowościami często nie reagują na te terapie, zwłaszcza w przypadku ciężkiej insulinooporności lub znacznie podwyższonego stężenia trójglicerydów. Co więcej, konwencjonalne terapie nie rozwiązują problemu podstawowego niedoboru leptyny i dlatego istnieje niezaspokojona medyczna potrzeba wprowadzenia do praktyki klinicznej terapii, która koryguje podstawową patofizjologię stanu lipodystroficznego i skutecznie zmniejsza zaburzenia metaboliczne u tych chorych [EMA 2018].

Leptyna jest hormonem produkowanym głównie w tkance tłuszczowej i sygnalizuje stan rezerw energetycznych. Poziom krążącej leptyny jest proporcjonalny do ilości tkanki tłuszczowej. Metreleptyna jest rekombinowanym ludzkim analogiem leptyny wytwarzanym za pomocą technologii rekombinacji kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Jest to hormon białkowy, który różni się od sekwencji ludzkiej leptyny pojedynczym dodatkowym aminokwasem, czyli metioniną [Meehan 2016, EMA 2018].

Metreleptyna imituje fizjologiczne działanie leptyny poprzez wiązanie i aktywację ludzkiego receptora leptyny, który należy do rodziny receptorów cytokin klasy I, prowadząc do poprawy parametrów metabolicznych i zmniejszenia hiperfagii. Zmniejsza stężenie trójglicerydów i innych lipidów u chorych na LD, redukując tym samym ich akumulację w tkankach, takich jak wątroba i mięśnie, oraz łagodząc ciężką insulinooporność [ChPL Myalepta®, EMA 2018]. W jednej z największych dotychczas przebadanych kohort chorzy leczeni metreleptyną przez ponad rok doświadczyli poprawy wyglądu, co miało pozytywny wpływ na ich samoocenę [Bagias 2020].

Metreleptyna jest jedynym lekiem zatwierdzonym do stosowania w leczeniu lipodystrofii [PES 2016].

Metreleptyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę, ponieważ umożliwia zapewnienie pojedynczej terapii, zdolnej do kontrolowania zaburzeń metabolicznych, których nie można skutecznie kontrolować za pomocą istniejących metod terapii [Rodriguez 2015].

4. Interwencja – metreleptyna

Produkt leczniczy Myalepta® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 30 lipca 2018 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Produkt leczniczy Myalepta® dostępny jest w postaci białego, liofilizowanego proszku lub grudki do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawkach 3 mg, 5,8 mg, 11,3 mg. Po rozpuszczeniu w odpowiedniej ilości wody do wstrzykiwań (odpowiednio: 0,6 ml, 1,1 ml, 2,2 ml) każdy ml roztworu zawiera 5 mg metreleptyny.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Myalepta®

Kod ATC[8]	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty lecznicze działające na przewód pokarmowy i metabolizm, aminokwasy i ich pochodne, kod ATC: A16AA07
Działanie leku	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[9].
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Myalepta® wskazany jest do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z: • potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD (ang. *Berardinelli-Seip syndrome*) lub nabytą uogólnioną LD (ang. *Lawrence syndrome*), u dorosłych chorych i dzieci w wieku ≥2 lat; • 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.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawkowanie Zalecaną dobową dawkę metreleptyny ustala się na podstawie masy ciała. *Zalecana dawka początkowa (objętość wstrzyknięcia):* • mężczyźni i kobiety ≤40 kg: 0,06 mg/kg m.c. (0,012 ml/kg m.c.); • mężczyźni >40 kg: 2,5 mg (0,5 ml); • kobiety >40 kg: 5 mg (1 ml). *Modyfikacje dawki (objętość wstrzyknięcia):* • mężczyźni i kobiety ≤40 kg: 0,02 mg/kg m.c. (0,004 ml/kg m.c.); • mężczyźni >40 kg: 1,25 mg (0,25 ml) do 2,5 mg (0,5 ml); • kobiety >40 kg: 1,25 mg (0,25 ml) do 2,5 mg (0,5 ml). *Maksymalna dawka dobowa (objętość wstrzyknięcia):* • mężczyźni i kobiety ≤40 kg: 0,13 mg/kg m.c. (0,026 ml/kg m.c.);

[8] klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
[9] kinaza Janus – białko transkrypcyjne

- mężczyźni >40 kg: 10 mg (2 ml);
- kobiety >40 kg: 10 mg (2 ml).

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. Maksymalna tolerowana dawka może być mniejsza od maksymalnej dawki dobowej, o czym świadczy nadmierna utrata masy ciała, nawet jeśli odpowiedź metaboliczna jest niekompletna. U dorosłych chorych 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.

Zmniejszenie stężenia HbA1c i trójglicerydów 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 trójglicerydów 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.

Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie. Zmniejszanie dawki wskutek utraty masy ciała można przeprowadzać w odstępach tygodniowych.

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Myalepta® i leki przeciwcukrzycowe istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Na początkowych etapach leczenia może być konieczne znaczne zmniejszenie dawki o 50% lub więcej w stosunku do zapotrzebowania na insulinę w punkcie początkowym. U niektórych chorych, po ustabilizowaniu zapotrzebowania na insulinę, mogą być również konieczne modyfikacje dawek innych leków przeciwcukrzycowych w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

W przypadku przerwania leczenia u chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki (np. zapalenie trzustki w wywiadzie, ciężka hipertrójglicerydemia) zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w okresie dwóch tygodni w połączeniu ze stosowaniem diety niskotłuszczowej. W okresie zmniejszania dawki należy kontrolować stężenie trójglicerydów oraz rozważyć rozpoczęcie stosowania lub modyfikację dawki produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów.

W przypadku pominięcia dawki należy podać dawkę natychmiast po zauważeniu, że została pominięta, a następnego dnia wznowić normalny schemat dawkowania.

<u>Sposób podawania</u>

Podanie podskórne.

Chorzy lub opiekunowie powinni przygotować i podać pierwszą dawkę produktu leczniczego pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.

Wstrzyknięcia należy wykonywać codziennie o tej samej porze (wstrzyknięcia można wykonywać o dowolnej godzinie w ciągu dnia bez względu na pory spożywania posiłków).

Przygotowany roztwór należy wstrzykiwać do tkanki na brzuchu, udzie lub ramieniu. Chorym zaleca się wybieranie codziennie innego miejsca wstrzyknięcia w przypadku wstrzyknięć wykonywanych w tym samym obszarze ciała. Dawki przekraczające 1 ml można podawać w dwóch wstrzyknięciach (równy podział całkowitej dawki dobowej) w celu zminimalizowania potencjalnego dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia wynikającego z objętości iniekcji. W przypadku podziału dawki ze względu na jej objętość obie części dawki można podawać jedna po drugiej w różnych miejscach wstrzyknięcia.

	W przypadku przepisywania małych dawek/objętości (np. u dzieci) po pobraniu wymaganej dawki fiolki będą pozostawać niemal całkowicie wypełnione produktem leczniczym. Pozostały przygotowany produkt należy wyrzucić po użyciu.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	W ramach wnioskowanego programu lekowego: Leczenie lipodystrofii (ICD-10: E88.1).
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie powinno zostać rozpoczęte i być monitorowane przez osobę należącą do personelu medycznego z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu zaburzeń metabolicznych.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Osoby należące do personelu medycznego powinny zapewnić chorym i opiekunom szkolenie z rozpuszczania produktu i odpowiedniej techniki wstrzyknięcia podskórnego w celu uniknięcia wstrzyknięcia domięśniowego u chorych z minimalną ilością podskórnej tkanki tłuszczowej. W celu zapewnienia, że chorzy i opiekunowie znają odpowiednią dawkę do wstrzyknięcia, lekarz wystawiający receptę powinien przepisać właściwą dawkę podaną zarówno w miligramach, jak i jej objętość w mililitrach. Podczas stosowania produktu leczniczego Myalepta®, co 6 mies., zaleca się skontrolowanie techniki jego podawania u chorych stosujących ten produkt leczniczy samodzielnie. Przy obliczaniu dawki należy zawsze stosować rzeczywistą masę ciała w momencie rozpoczęcia leczenia. Nieprzestrzeganie schematu dawkowania lub nagłe przerwanie stosowania produktu leczniczego Myalepta® może skutkować nasileniem hipertrójglicerydemii i wystąpieniem powiązanego zapalenia trzustki, w szczególności u chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki (np. zapalenie trzustki w wywiadzie, ciężka hipertrójglicerydemia). Zgłaszano występowanie uogólnionej nadwrażliwości (np. anafilaksji, pokrzywki lub wysypki uogólnionej). U chorych, którzy otrzymują leki przeciwcukrzycowe, w szczególności insulinę lub leki zwiększające wydzielanie insuliny (np. sulfonylomoczniki), istnieje ryzyko występowania hipoglikemii. Znaczne zmniejszenie dawki o co najmniej 50% lub więcej w stosunku do zapotrzebowania na insulinę w punkcie początkowym może być konieczne w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. U chorych przyjmujących insulinę (lub inne produkty lecznicze podawane podskórnie) równocześnie z produktem leczniczym Myalepta® zaleca się rotację miejsc wstrzyknięcia. U chorych z poważnymi i ciężkimi zakażeniami stosowanie metreleptyny należy kontynuować wyłącznie wedle zaleceń lekarza przepisującego. W związku z przywróceniem uwalniania hormonu luteinizującego może nastąpić nieplanowane zajście w ciążę. Istnieją dane wskazujące, że metreleptyna może zwiększać płodność, w związku z działaniem na hormon luteinizujący, z możliwością nieplanowanego zajścia w ciążę. Nie zaleca się stosowania produktu Myalepta® w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia metreleptyną, o ile jest to konieczne. Jednoczesne podawanie leku Myalepta® z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi może zmniejszać biodostępność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Kobiety należy poinformować o konieczności stosowania alternatywnej, niehormonalnej metody antykoncepcji w przypadku, gdy produkt leczniczy Myalepta® jest stosowany jednocześnie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi. Nie wiadomo, czy metreleptyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Myalepta® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, gdyż powoduje uczucie zmęczenia i zawroty głowy.

Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	W przypadku braku odpowiedzi klinicznej po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lekarz powinien upewnić się, że chory postępuje zgodnie z techniką podawania tego produktu leczniczego, otrzymuje odpowiednią dawkę i przestrzega zaleceń dietetycznych. Należy rozważyć zwiększenie dawki zanim przerwie się leczenie produktem. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast i trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego oraz rozpocząć odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych wskazujących na zapalenie trzustki należy przeprowadzić odpowiednią ocenę kliniczną. Należy zalecić chorym i opiekunom zwracanie uwagi na objawy podmiotowe i przedmiotowe hipoglikemii. Zaleca się bardzo dokładne kontrolowanie przebiegu chorób autoimmunologicznych pod kątem zaostrzeń zasadniczej choroby autoimmunologicznej (nagłe pojawienie się ciężkich objawów). W przypadku przedawkowania należy bardzo dokładnie obserwować czy u chorego występują objawy podmiotowe lub przedmiotowe działań niepożądanych i rozpocząć leczenie wspomagające.
Działania niepożądane	Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi z częstością występowania „bardzo często" (≥1/10) są: • hipoglikemia (ICD-10: E16.2); • zmniejszenie masy ciała (ICD-10: R63.4).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Myalepta® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Myalepta®*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania metreleptyny

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych, wydanych przez zagraniczne organizacje, dotyczących stosowania produktu leczniczego Myalepta® (metreleptyna)[10], stosowanego jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną i częściową lipodystrofią, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – https://awttc.nhs.wales/;

[10] Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- CDA-AMC (uprzednio CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych)[11] – https://www.cda-amc.ca/;
- HAS[12] (francuska agencja oceny technologii medycznych) – https://www.has-sante.fr/;
- NICE *(*agencja oceny technologii medycznych *w Wielkiej Brytanii)* – https://www.nice.org.uk/;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – https://www.health.gov.au/;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – https://www.scottishmedicines.org.uk/;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – https://www.g-ba.de/;
- NCPE (irlandzka agencja oceny technologii medycznych) – http://www.ncpe.ie/;
- ZIN (państwowy zakład opieki zdrowotnej w Holandii) – https://www.zorginstituutnederland.nl/.

Łącznie odnaleziono 6 dokumentów dotyczących rekomendacji finansowania [CADTH 2024, SMC 2023, NICE 2021, G-BA 2019, HAS 2019, ZIN 2019].

Cztery dokumenty zawierają pozytywną rekomendację co do finansowania metreleptyny (wydane przez SMC, NICE, G-BA oraz HAS). W uzasadnieniu wskazano, iż dowody kliniczne sugerują, że metreleptyna zapewnia korzyści kliniczne poprzez obniżenie stężenia trójglicerydów, poziomu glukozy i enzymów wątrobowych u osób z lipodystrofią oraz na wysoką korzyść kliniczną stosowania metreleptyny jako dodatku do diety we wrodzonej lub nabytej uogólnionej lipodystrofii u chorych >2 roku życia oraz w częściowej lipodystrofii

[11] W maju 2024 r. kanadyjska agencja leków zmieniła nazwę z CADTH (ang. *Canada's Drug and Health Technology Agency*) na CDA-AMC (ang. *Canada's Drug Agency*-fr. *L'Agence des médicaments du Canada*) [CDA-AMC 2024]

[12] W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodawanego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

u chorych w wieku >12 lat, u których standardowe leki nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli metabolicznej [SMC 2024, NICE 2021, G-BA 2019, HAS 2019].

Dokument wydany przez CADTH w 2024 r. zawiera warunkową pozytywną rekomendację finansowania metreleptyny jako uzupełnienia diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań niedoboru leptyny u chorych z lipodystrofią pod warunkiem obniżenia ceny leku oraz w przypadku przepisywania tego leczenia przez endokrynologa lub endokrynologa dziecięcego z doświadczeniem w leczeniu LD. W dokumencie zaznaczono, iż istnieje niezaspokojona potrzeba dostępu do skutecznych terapii kontrolujących parametry metaboliczne u chorych z lipodystrofią, u których standardowe leki nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli. Wskazano, iż stosowanie metreleptyny wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną dla chorych z lipodystrofią [CADTH 2024].

Pozytywną rekomendację wydał również holenderski ZIN, który w uzasadnieniu wskazał, że na podstawie dostępnych danych produkt leczniczy Myalepta® (metreleptyna) wykazuje istotną wartość dodaną w porównaniu z dotychczasowym standardem leczenia. W związku z tym rekomendowane jest finansowanie terapii ze środków publicznych, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów. Leczenie dotyczy chorych od 2. roku życia z potwierdzoną wrodzoną lub nabytą uogólnioną lipodystrofią, u których standardowa terapia i dieta nie zapewniają odpowiedniej kontroli metabolicznej lub występuje stłuszczenie wątroby z cechami zapalenia [ZIN 2022].

Na stronie NCPE odnaleziono informacje, iż zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oszacowania skuteczności klinicznej i opłacalności metreleptyny w porównaniu z obecnym standardem postępowania. Rekomendacja nie została jeszcze wydana [NCPE 2026].

Szczegóły rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Myalepta® (metreleptyna)	*CADTH 2024*	Pozytywna warunkowa	Chorzy z lipodystrofią	Komitet CADTH zaleca refundację metreleptyny jako uzupełnienia diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań niedoboru leptyny u chorych z lipodystrofią: • z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD (ang. *Berardinelli-Seip syndrome*) lub nabytą uogólnioną LD (ang. *Lawrence syndrome*) u dorosłych oraz dzieci w wieku od 2 lat oraz z co najmniej jedną nieprawidłowością metaboliczną: cukrzycą, insulinoopornością lub wysokim stężeniem trójglicerydów); • z potwierdzoną rodzinną częściową LD lub nabytą LD (ang. *Barraquer-Simons syndrome*), u dorosłych oraz dzieci w wieku od 12 lat, z utrzymującą się istotną chorobą metaboliczną, u których standardowe leki nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli metabolicznej, nawet po stosowaniu terapii przez co najmniej 12 miesięcy. Komitet CADTH rekomenduje finansowanie Myalepta® tylko wtedy, gdy jest przepisana przez endokrynologa lub endokrynologa dzieciecego z doświadczeniem w leczeniu LD oraz jeśli koszt Myalepta® zostanie obniżony. Dodatkowo rekomendacja obowiązuje, w przypadku spełnienia określonych warunków, w tym m.in.: rozpoznania potwierdzonego na podstawie badań genetycznych (przy braku potwierdzenia leczenie można rozpocząć u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem klinicznym na podstawie kompleksowej oceny klinicznej oraz jeżeli stężenie leptyny <12,0 ng/ml na czczo u kobiet oraz <8,0 ng/ml u mężczyzn >5 r.ż. lub <6 ng/ml u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat), braku ciąży i karmienia piersią. Najpóźniej po 12 miesiącach leczenia MET należy ocenić odniesioną przez chorego korzyści kliniczną w celu kontynuacji terapii. W rekomendacji zaznaczono, iż istnieje niezaspokojona potrzeba na skuteczne terapie kontrolujące parametry metaboliczne u chorych z lipodystrofią, u których standardowe leki nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli metabolicznej. Dowody kliniczne potwierdzają, iż metreleptyna zapewnia dodatkową korzyść kliniczną dla chorych z lipodystrofią.
	SMC 2023	Pozytywna	Chorzy z lipodystrofią	SMC zaleca refundację metreleptyny jako uzupełnienie diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z:

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				• potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD (ang. *Berardinelli-Seip syndrome*) lub nabytą uogólnioną LD (zespół Lawrence'a) u dorosłych oraz dzieci w wieku od 2 lat; • potwierdzoną rodzinną częściową LD lub nabytą częściową LD (ang. *Barraquer-Simons syndrome*) u dorosłych oraz dzieci w wieku od 12 lat, u których standardowe leczenie nie zapewniło odpowiedniej kontroli metabolicznej. Po 12 miesiącach leczenia MET w badaniu jednoramiennym u chorych odnotowano znaczącą poprawę pierwszorzędowych punktów końcowych względem wartości początkowej, w tym stężenia HbA1c oraz trójglicerydów na czczo. W badaniu nie oceniano jakości życia, a wpływ metreleptyny na te wyniki pozostaje nieznany. Zgodnie z opinią SMC koszt metreleptyny w stosunku do jej korzyści zdrowotnych jest wysoki, a dowody wykorzystane w modelu ekonomicznym są niepewne, w szczególności brak jest bezpośrednich dowodów na długoterminową skuteczność MET, jej wpływu na zachorowalność i śmiertelność, a także jakość życia chorych.
	NICE 2021	Pozytywna	Chorzy z lipodystrofią	Dowody kliniczne sugerują, że metreleptyna zapewnia korzyści kliniczne poprzez obniżenie stężenia trójglicerydów, poziomu glukozy i enzymów wątrobowych u osób z lipodystrofią. Wyniki porównania pośredniego również wskazywały na wyższą skuteczność metreleptyny w porównaniu z leczeniem wspomagającym. Istnieje jednak niepewność co do długoterminowego wpływu leczenia metreleptyną na wyniki kliniczne. Mimo to metreleptyna najprawdopodobniej przyniesie istotne korzyści kliniczne i poprawi jakość życia osób z lipodystrofią, ich rodziców i opiekunów. Metreleptynę można uznać za opłacalne wykorzystanie zasobów Narodowego Funduszu Zdrowia (NHS) w wysoce wyspecjalizowanych technologiach. Zaleca się ją jako opcję leczenia powikłań związanych z niedoborem leptyny w lipodystrofii: u chorych ≥2 lat z uogólnioną lipodystrofią. lub u chorych ≥12 lat z częściową lipodystrofią, a także ze stężeniem HbA1c >7,5% lub trójglicerydami na czczo >5,0 mmol/litr.
	G-BA 2019	Pozytywna	Chorzy z lipodystrofią	Produkt leczniczy Myalepta® dodano do wykazu leków finansowanych ze środków publicznych. Metreleptynę zatwierdzono jako produkt sierocy w chorobie rzadkiej oraz uznano jego dodatkową korzyść, która jednak ze względu na dostępne badania kliniczne nie jest możliwa do dokładniejszego określenia. Metreleptyna wskazana jest do stosowania u chorych:

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				• z potwierdzoną wrodzoną lub nabytą uogólnioną LD w wieku od 2 lat; • z potwierdzoną rodzinną lub nabytą częściową LD w wieku od 12 lat, u których standardowe leki nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli metabolicznej.
	HAS 2019	Pozytywna	Chorzy z lipodystrofią	Wysoka korzyść kliniczna stosowania metreleptyny jako dodatku do diety we wrodzonej lub nabytej uogólnionej lipodystrofii z niedoborem leptyny u chorych >2 roku życia, u których osiągnięto niewielką poprawę kliniczną podczas stosowania standardowego leczenia. Wysoka korzyść kliniczna stosowania metreleptyny jako dodatku do diety w rodzinnej lub nabytej częściowej lipodystrofii z niedoborem leptyny u chorych w wieku >12 lat, u których standardowe leki nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli metabolicznej.
	ZIN 2022	Pozytywna	Chorzy z lipodystrofią	Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że produkt leczniczy Myalepta® wykazuje dodatkową wartość w porównaniu do dotychczasowego standardowego leczenia. W związku z tym rekomendowano jego finansowanie ze środków publicznych z następującymi warunkami refundacji: • chorzy w wieku co najmniej 2 lat z potwierdzoną wrodzoną lub nabytą uogólnioną lipodystrofią; • chorzy, u których aktualne leczenie cukrzycy lub dyslipidemii oraz ścisła dieta nie pozwalają osiągnąć docelowych wartości HbA1c, trójglicerydów i LDL, lub w przypadku stłuszczenia wątroby z zapaleniem; Skuteczność leczenia powinna być oceniana co 6 miesięcy, a w razie jej braku – terapia powinna zostać przerwana. W ocenie ZIN metreleptyna wykazuje istotną poprawę w kontrolowaniu stężenia HbA1c oraz trójglicerydów, co stanowi znaczący postęp w leczeniu chorych z lipodystrofią, dla których dostępne opcje terapeutyczne są ograniczone.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji[13] wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania metreleptyny w analizowanym wskazaniu. Odnaleziono jeden dokument wydany przez AOTMiT.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Myalepta® (metreleptyna)	Stanowisko Rady Przejrzystości	2019 [SRP_Myalept (metreleptyna)_2019]

Negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości dotyczące produktu leczniczego Myalepta® (metreleptyna) we wskazaniu lipodystrofia Dunningana w przebiegu lipodystrofii o dziedziczeniu dominującym związanej z mutacją w genie LMNA opierało się na ograniczonych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Uzasadniono je niewielką populacją badanych chorych, brakiem komparatora, oceną zastępczych punktów końcowych oraz krótkim okresem obserwacji w badaniach. Ograniczenia te wynikały w znacznym stopniu z faktu, że rekomendacja dotyczyła choroby ultrarzadkiej.

Jednakże od czasu wydania tego stanowiska pojawiły się nowe, bardziej wiarygodne dane naukowe, które potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo metreleptyny w leczeniu lipodystrofii. Badania wykazały znaczną poprawę w kontrolowaniu stężenia HbA1c, triglicerydów oraz innych parametrów metabolicznych u chorych z lipodystrofią, w tym tych z mutacjami w genie LMNA [Shenyan 2021, Sekizkardes 2019].

W kontekście tych nowych dowodów, wcześniejsze stanowisko Rady Przejrzystości wydaje się być nieaktualne. Nowe dane naukowe sugerują, że metreleptyna może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu lipodystrofii, w tym przypadków związanych z mutacjami w genie LMNA.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

[13] W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Myalepta® (metreleptyna)	Stanowisko Rady Przejrzystości	Negatywna	Lipodystrofia Dunningana w przebiegu lipodystrofii o dziedziczeniu dominującym związanej z mutacją w genie LMNA	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Myalept® (metreleptyna) we wskazaniu: lipodystrofia Dunningana w przebiegu lipodystrofii o dziedziczeniu dominującym związanej z mutacją w genie LMNA. Z uwagi na wyjątkowo rzadkie występowanie zespołu Dunningana w populacji, dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku są ograniczone. Jakość badań jest ograniczona z powodu niewielkiej populacji, braku komparatora, oceny zastępczych punktów końcowych i krótkiego okresu obserwacji. Ograniczenia te wynikają w dużej mierze z faktu, że dotyczą choroby ultrarzadkiej. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż postawą leczenia lipodystrofii jest leczenie dietetyczne, a dodatkowo, u chorych z częściową lipodystrofią, można stosować terapię metreleptyną, która jest jedynym lekiem zatwierdzonym do stosowania w leczeniu lipoodystrofii. Analiza ekonomiczna jest oparta o niepewne założenia (cena leku w USA, całoroczny okres leczenia), a dostępne dane nie pozwalają na precyzyjne oszacowanie efektywności kosztowej. Przyjęte założenia wskazują jednak na możliwe znaczne wydatki płatnika publicznego w przeliczeniu na jednego chorego. Wysokie koszty terapii na chorego oraz dowody niskiej jakości wskazujące na umiarkowane i ograniczone czasowo korzyści w zakresie zastępczych punktów końcowych, nie pozwalają na wydanie pozytywnej opinii w zakresie refundacji wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego.

5. Wybór komparatora

Agencja Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z informacjami odnalezionymi w literaturze, [redacted] wiadomym jest, iż obecnie nie istnieje żadna zarejestrowana ani skuteczna terapia leczenia chorych z lipodystrofią, która mogłaby stanowić alternatywę dla leku Myalepta®. Metreleptyna jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu o udowodnionej skuteczności, natomiast wszystkie pozostałe stosowane terapie należy uznać za BSC.

Na podstawie dostępnych informacji oraz analizy finansowania [redacted] oraz w odnalezionej literaturze, jako stosowane w populacji docelowej BSC przyjęto następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące: metformina, insulina, pochodne sulfonylomocznika (np. glimepiryd), tiazolidinediony (rozyglitazon oraz pioglitazon);
- leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi: statyny i fibraty, leki wiążące kwasy żółciowe (np. cholestyramina);
- leki hipotensyjne: antagoniści receptora angiotensyny II (np. losartan) lub inhibitory konwertazy angiotensyny (np. enalapryl).

Należy, jednakże pamiętać, iż ww. leki stanowią jedynie przykłady stosowanych w populacji wnioskowanej terapii. Dobór optymalnego zakresu opcji terapeutycznych w ramach leczenia wspomagającego jest uzależniony od indywidualnych potrzeb klinicznych każdego chorego.

W populacji docelowej potencjalnie możliwe do zastosowania jest również leczenie objawów hirsutyzmu/trądziku (np. octan cyproteronu + estrogeny) oraz bólu neuropatycznego (np. pregabalina). [redacted]

Za właściwe komparatory wchodzące w skład BSC w analizowanej populacji chorych z lipodystrofią nie uznano inhibitorów SGLT2 oraz agonistów receptora GLP-1. W wytycznych *PES 2016* wskazano metforminę jako lek pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy i insulinooporności oraz potwierdzono zastosowanie insuliny w leczeniu hiperglikemii. Inhibitory SGLT2 i agoniści receptora GLP-1 nie zostały natomiast ujęte w tych wytycznych jako standardowe opcje leczenia lipodystrofii.

Nowsze źródła opisują możliwość stosowania inhibitorów SGLT2 i agonistów receptora GLP-1, jednak podstawę tych doniesień stanowią przede wszystkim niewielkie badania retrospektywne i opisy przypadków, dotyczące głównie chorych z rodzinną częściową lipodystrofią [Bansal 2023, Foss-Freitas 2024]. Dane te mogą uzasadniać indywidualne zastosowanie wymienionych leków, ale nie potwierdzają ich pozycji jako rutynowego standardu postępowania w całej populacji chorych z lipodystrofią. Zgodnie z wytycznymi *HES 2026* agonistów receptora GLP-1 należy traktować jako terapię wspomagającą, a nie modyfikującą przebieg choroby. Ponadto, każdorazowo należy przeprowadzić indywidualną ocenę stosunku korzyści od ryzyka oraz ściśle monitorować leczenie. Natomiast zgodnie z informacjami przedstawionymi w *Gilio 2025* inhibitory SGLT2 mogą stanowić dodatkową opcję terapeutyczną, jednak decyzję o ich zastosowaniu należy podejmować indywidualnie, z uwzględnieniem ryzyka choroby naczyń obwodowych oraz kwasicy ketonowej [HES 2026, Gilio 2025].

Za nieuwzględnieniem tych grup leków jako składników finansowanego ze środków publicznych BSC przemawia również bardzo wąski zakres ich refundacji w Polsce. Zgodnie z obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1 lipca 2026 r. refundacja agonistów receptora GLP-1, takich jak semaglutyd i dulaglutyd, wymaga łącznego spełnienia szeregu warunków: rozpoznania cukrzycy typu 2, wcześniejszego leczenia co najmniej dwoma lekami

hipoglikemizującymi, wartości HbA1c ≥7,5%, obecności otyłości definiowanej jako BMI ≥30 kg/m² oraz bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, rozumianego jako potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, uszkodzenie narządowe albo obecność co najmniej dwóch dodatkowych czynników ryzyka.

Refundacja inhibitorów SGLT2 w leczeniu cukrzycy jest również ograniczona do chorych z cukrzycą typu 2, stosujących wcześniej co najmniej jeden lek hipoglikemizujący lub – w przypadku kanagliflozyny – co najmniej dwa takie leki, z HbA1c wynoszącym odpowiednio co najmniej 7% lub 7,5% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Odrębne wskazania refundacyjne inhibitorów SGLT2 dotyczące niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek obejmują wyłącznie chorych spełniających dodatkowe, szczegółowe kryteria kliniczne. Refundacja tych leków nie jest zatem związana z rozpoznaniem lipodystrofii, a wszystkie wymagane warunki może spełniać jedynie niewielka część populacji docelowej, obejmującej również dzieci oraz chorych bez cukrzycy typu 2, otyłości lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

[redacted]. Mając na uwadze brak jednoznacznych zaleceń traktujących te leki jako standard terapii lipodystrofii, ograniczoną jakość i zakres dostępnych dowodów, restrykcyjne kryteria refundacyjne oraz brak potwierdzenia ich stosowania w polskiej praktyce klinicznej, nie uznano ich za reprezentatywne składniki komparatora BSC.

Jako standardowego składnika komparatora BSC u chorych z lipodystrofią nie należy uwzględniać również plazmaferezy. Terapia BSC powinna odzwierciedlać rutynowe, przewlekłe postępowanie stosowane u reprezentatywnej części populacji docelowej, podczas gdy plazmafereza jest procedurą ratunkową, stosowaną jedynie w wyjątkowych przypadkach skrajnej hipertrójglicerydemii, przede wszystkim w przebiegu lub w celu zapobiegania nawrotom hipertrójglicerydemicznego ostrego zapalenia trzustki. Nie stanowi ona leczenia samej lipodystrofii ani typowego sposobu długoterminowej kontroli jej zaburzeń metabolicznych.

W wytycznych *PES 2016* wskazano jedynie, że plazmafereza była stosowana w przypadkach skrajnej hipertrójglicerydemii oraz że wymaga częstego powtarzania zabiegów. Informacja ta ma charakter opisowy – w przeciwieństwie do zaleceń dotyczących m.in. metforminy, insuliny, statyn i fibratów nie sformułowano formalnego zalecenia dotyczącego stosowania

plazmaferezy, ani nie przypisano mu klasy rekomendacji i poziomu dowodów. Również w publikacji *Gilio 2025* plazmaferezę przedstawiono jako intensywną metodę leczenia stosowaną u niektórych chorych przed rozpoczęciem terapii leptyną. Terapia leptyną prowadziła do zmniejszenia stężenia triglicerydów o ponad 50%, co umożliwiło części chorych zaprzestanie cotygodniowych zabiegów wymiany osocza.

Ratunkowy i zindywidualizowany charakter tej procedury potwierdzają wytyczne *American Society for Apheresis* (ASFA), w których terapeutyczną wymianę osocza w ciężkim hipertrójglicerydemicznym zapaleniu trzustki oraz w zapobieganiu jego nawrotom zaklasyfikowano do kategorii III [ASFA 2023]. Oznacza to, że optymalna rola aferezy nie została ustalona, a decyzja o jej zastosowaniu powinna być podejmowana indywidualnie. Dostępne dowody wskazują wprawdzie na możliwość szybkiego zmniejszenia stężenia triglicerydów, ale nie potwierdzają jednoznacznej przewagi nad leczeniem zachowawczym w zakresie istotnych klinicznie wyników, w tym śmiertelności, procedura wiąże się ponadto z większym obciążeniem organizacyjnym i kosztowym [ASFA 2023].

Ze względu na brak formalnego zalecenia w wytycznych dotyczących lipodystrofii, brak potwierdzenia rutynowego stosowania, ograniczenie do rzadkich i ciężkich powikłań oraz interwencyjny, szpitalny i krótkotrwały charakter procedury, plazmafereza nie stanowi reprezentatywnego elementu BSC w populacji docelowej.

Na podstawie wszystkich powyższych informacji stwierdzono, że komparatorem dla metreleptyny w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną w Polsce jest **BSC, którego głównymi obszarami terapeutycznymi jest leczenie objawów cukrzycy, nadciśnienia oraz dyslipidemii.**

5.1. Komparator – BSC

Standardowym postępowaniem u chorych jest łagodzenie objawów oraz poprawa jakości życia poprzez przestrzeganie specjalnej diety (zawierającej 50-60% węglowodanów, 20-30% tłuszczu i około 20% białka) oraz stosowanie szeregu leków o różnorodnym mechanizmie działania, w tym: leków przeciwcukrzycowych, przeciwnadciśnieniowych (inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptora angiotensyny II) oraz leków stosowanych w dyslipidemii (statyny, fibraty).

Wymienione terapie nie prowadzą do wyleczenia choroby, a jedynie zapobiegają lub łagodzą objawy chorób współistniejących z zespołami lipodystrofii.

Na podstawie dostępnych informacji oraz analizy sposobu finansowania [redacted], że finansowane ze środków publicznych BSC obejmuje następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące: metforminę, insulinę oraz pochodne sulfonylomocznika (np. glimepiryd);
- leki hipolipemizujące: statyny i fibraty oraz – w indywidualnych przypadkach – cholestyraminę, która może być refundowana po uzyskaniu zgody na jej sprowadzenie w ramach importu docelowego;
- leki hipotensyjne: antagonistów receptora angiotensyny II (np. losartan) oraz inhibitory konwertazy angiotensyny (np. enalapryl).

[redacted] Leki te nie są objęte refundacją w Polsce.

Należy, jednakże pamiętać, iż ww. leki stanowią jedynie przykłady stosowanych w populacji wnioskowanej terapii. Dobór optymalnego zakresu opcji terapeutycznych w ramach leczenia wspomagającego jest uzależniony od indywidualnych potrzeb klinicznych każdego chorego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę komparatorów.

Tabela 9.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Działania niepożądane
Metformina Avamina®, Kod ATC: A10BA02 **Grupa farmakoterapeutyczna:** doustne leki przeciwcukrzycowe, biguanidy	8.02.2010 r. Podmiot odpowiedzialny: BIOTON S.A.	Metformina jest pochodną biguanidu o właściwościach przeciwhiperglikemicznych, która obniża stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii. Chlorowodorek metforminy charakteryzuje się trzema mechanizmami działania: • zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez inhibicję glukoneogenezy i glikogenolizy; • zwiększanie wrażliwości na insulinę w mięśniach przez wzrost obwodowego wychwytu glukozy i jej zużycia; • opóźnianie absorpcji glukozy w jelicie. Chlorowodorek metforminy pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu oraz zwiększa zdolności transportowe wszystkich	Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u chorych otyłych, gdy za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwego stężenia glukozy we krwi. W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną. U dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.	<u>Monoterapia i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi</u> Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg lub 850 mg chlorowodorku metforminy 2 lub 3 razy na dobę podawana w czasie posiłku lub po nim. Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie wyników badań stężenia glukozy we krwi. Maksymalna zalecana dawka wynosi 3 g na dobę, podana w 3 oddzielnych dawkach. <u>Skojarzenie z insuliną</u> Zwykle w dawce początkowej 500 mg lub 850 mg chlorowodorku metforminy 2 lub 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny dostosowuje się na podstawie wyników	Najczęstszymi (bardzo często: ≥1/10) działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były: nudności (ICD-10: R11), wymioty (ICD-10: R11), biegunka (ICD-10: K59.1), ból brzucha (R10.4), utrata apetytu (ICD-10: R63.8).

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Działania niepożądane
		znanych rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe.		badania stężenia glukozy we krwi. Dzieci i młodzież, monoterapia i leczenie skojarzone z insuliną Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg lub 850 mg chlorowodorku metforminy raz na dobę, podawana w czasie posiłku lub po nim. Po 10-15 dniach należy dostosować dawkę na podstawie wyników badań stężenia glukozy we krwi. Maksymalna zalecana dawka chlorowodorku metforminy wynosi 2 g na dobę podana w 2 lub 3 dawkach podzielonych.	
Insulina Fiasp®, Kod ATC: A10AB05 **Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i ich analogi do wstrzykiwań, szybkodziałające	09.01.2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Novo Nordisk A/S	Podstawowym działaniem jest regulowanie metabolizmu glukozy. Insuliny, w tym insulina aspart, wywierają swoje swoiste działanie przez wiązanie się z receptorami insulinowymi. Insulina związana z receptorem obniża stężenie glukozy we krwi przez ułatwienie wychwytu glukozy przez komórki mięśni szkieletowych i tkanki	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.	Całkowite dobowe indywidualne zapotrzebowanie na insulinę u dorosłych może się różnić i zazwyczaj wynosi od 0,5 do 1,0 jednostki/kg/dobę. Dla osiągnięcia optymalnej kontroli glikemii zalecane jest monitorowanie stężenia glukozy we krwi	Najczęstszymi (często: ≥1/100 do <1/10) działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były: objawy alergii skórnej (ICD-10: L23), reakcje w miejscu wstrzyknięcia/wlewu (ICD-10: T80)

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Działania niepożądane
		tłuszczowej oraz przez hamowanie uwalniania glukozy z wątroby. Insulina hamuje lipolizę w adipocytach, hamuje proteolizę i wzmaga syntezę białek.		oraz dostosowywanie dawki insuliny. Insulina doposiłkowa podawana podskórnie do 2 minut przed rozpoczęciem posiłku, z możliwością podania do 20 minut po rozpoczęciu posiłku.	
Glimepiryd Amaryl® **Kod ATC:** A10BB12 **Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki hipoglikemizujące, pochodne sulfonylomocznika**	15.12.1997 r. Podmiot odpowiedzialny: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Glimepiryd jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, należącym do pochodnych sulfonylomocznika. Działanie glimepirydu polega przede wszystkim na stymulowaniu uwalniania insuliny z komórek beta trzustki. Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika, mechanizm działania związany jest ze zwiększeniem reakcji komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec, jakim jest glukoza. Ponadto glimepiryd prawdopodobnie działa pozatrzustkowo, co także jest sugerowane w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika.	Wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2, gdy same ograniczenia dietetyczne, ćwiczenia fizyczne i redukcja masy ciała nie są wystarczająco skuteczne. Amaryl® może być również stosowany w leczeniu skojarzonym z metforminą lub insuliną.	Dawkowanie zależy od wyników badań stężenia glukozy we krwi i moczu. Początkowo glimepiryd podaje się w dawce 1 mg na dobę. Jeśli osiągnięta zostanie odpowiednia kontrola glikemii, dawkę tę należy stosować w leczeniu podtrzymującym. W przypadku braku zadowalającej skuteczności, dawkę należy zwiększać stopniowo na podstawie wyników kontroli glikemii, w 1-2 tyg. odstępach między kolejnymi wielkościami dawek, do dawki dobowej wynoszącej 2 mg, 3 mg lub 4 mg glimepirydu. Dawka glimepirydu większa niż 4 mg/dobę daje lepsze wyniki tylko	Nie odnotowano działań niepożądanych raportowanych bardzo często: ≥1/10. często: ≥1/100 do <1/10 i niezbyt często: ≥1/1 000 do <1/100. Działaniami niepożądanymi występującymi rzadko (≥1/10 000 dp <1/1 000): trombocytopenia (ICD-10: D69.6), leukopenia (ICD-10: D72.9), granulocytopenia (ICD-10: D72.8), agranulocytoza (ICD-10: D70), erytropenia (ICD-10: D64.9), niedokrwistość hemolityczna (ICD-10: D59), pancytopenia (ICD-10: D61.9) i hipoglikemia (ICD-10: E16.2).

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Działania niepożądane
				w wyjątkowych przypadkach. Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 6 mg glimepirydu.	
Pioglitazon Pioglitazone Accord®, Kod ATC: A10BG03 **Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w cukrzycy, zmniejszające stężenie glukozy we krwi, wył. insulinę	21.03.2012 r. Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare S.L.U.	Działanie pioglitazonu może zachodzić dzięki zmniejszeniu insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych PPAR-γ, nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności.	Wskazany jako lek drugiego lub trzeciego rzutu leczenia cukrzycy typu 2.: • w monoterapii – u dorosłych (zwłaszcza z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których nie można stosować metforminy, ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję; • w dwulekowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika (tylko u chorych z nietolerancją metforminy), u dorosłych chorych, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania maksymalnych	Leczenie pioglitazonem można rozpocząć od dawki 15 mg lub 30 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 45 mg raz na dobę. W przypadku leczenia skojarzonego z insuliną, po rozpoczęciu leczenia pioglitazonem można kontynuować podawanie aktualnie stosowanej dawki insuliny. Jeśli wystąpi hipoglikemia, należy zmniejszyć dawkę insuliny. Podanie doustne raz na dobę w czasie posiłku lub między posiłkami. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.	Najczęstszymi (często: ≥1/100 do <1/10) działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były: zakażenia górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06.9), hipoestezja (ICD-10: R20.1), zaburzenia wzorku (ICD-10: H53.9), złamania kości (ICD-10: M84.9) i zwiększenie masy ciała (ICD-10: R63.5).

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Działania niepożądane
			tolerowanych dawek ww. leków w monoterapii; w trzylekowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika u dorosłych chorych (zwłaszcza z nadwagą) u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania dwulekowej terapii doustnej.		
Rozyglitazon Avandia®, **Kod ATC:** A10 BG 02 **Grupa farmakoterapeutyczna:** doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne tiazolidynodionu	11.07.2000 r.[14] Podmiot odpowiedzialny: SmithKline Beecham plc	Rozyglitazon jest selektywnym agonistą jądrowego receptora PPARγ i należy do leków przeciwcukrzycowych z grupy tiazolidynodionów. Zmniejsza glikemię poprzez zmniejszanie insulinooporności w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i wątroby.	Wskazana w leczeniu cukrzycy typu 2: <u>Monoterapia</u> • u chorych (szczególnie z nadwagą), u których nie można wystarczająco kontrolować glikemii za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych oraz nie można stosować metforminy ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję; <u>Dwulekowa terapia doustna</u> • z metforminą u chorych (szczególnie z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, mimo	Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 4 mg/dobę. Dawka może być zwiększona do 8 mg/dobę po ośmiu tygodniach, jeżeli konieczna jest lepsza kontrola glikemii. U chorych otrzymujących rozyglitazon w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki rozyglitazonu do 8 mg na dobę i przeprowadzić wcześniej staranną	Najczęstszymi (często: ≥1/100 do <1/10) działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były: niedokrwistość (ICD-10: D64.9), hipercholesterolemia (ICD-10: E78.0), hipertrójglicerydemia (ICD-10: E78.1), hiperlipidemia (ICD-10: E78.5), zwiększenie masy ciała (ICD-10: E63.5), zwiększenie łaknienia (ICD-10: R63.2), niedokrwienie serca (ICD-10: I20), zaparcia (ICD-10: K59.0), złamania

[14] Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Działania niepożądane
			stosowania w monoterapii maksymalnych tolerowanych dawek metforminy; • z pochodnymi sulfonylomocznika, tylko u chorych z nietolerancją metforminy lub u tych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, mimo stosowania w monoterapii pochodnych sulfonylomocznika; <u>Trzylekowa terapia doustna</u> • z metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika, u chorych (szczególnie z nadwagą), u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana mimo stosowania dwulekowej terapii doustnej.	ocenę kliniczną, uwzględniającą ryzyko działań niepożądanych związanych z zatrzymaniem płynów. Rozyglitazon może być stosowany raz lub dwa razy na dobę. Podanie doustne.	kości (ICD-10: M84.8) i obrzęki (ICD-10: R60).
Rozuwastatyna Crosuvo®, Kod ATC: C10AA07 **Grupa farmakoterapeutyczna:** inhibitory reduktazy HMG-CoA	26.10.2012 r. Podmiot odpowiedzialny: Bausch Health Ireland Limited	Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu,	• u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa, w tym z rodzinną	<u>Leczenie hipercholesterolemii:</u> początkowo zazwyczaj 5-10 mg raz na dobę. W razie konieczności po 4 tyg. leczenia dawkę można zwiększyć.	Najczęstszymi (często: ≥1/100 do <1/10) działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były: cukrzyca (ICD-10: E14), ból głowy

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Działania niepożądane
		prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu. Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL. Zmniejsza stężenie zwiększonej frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu.	heterozygotyczną hipercholesterolemią) lub mieszaną dyslipidemią (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych niefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające; • u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe; zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka.	Maksymalna dawka dobowa wynosi 40 mg. <u>Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym:</u> 20 mg na dobę. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia chory powinien stosować dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu. Podanie doustne. Preparat może być przyjmowany o każdej porze dnia, z posiłkiem lub bez posiłku.	(ICD-10: R51), zawroty głowy (ICD-10: R42), zaparcia (ICD-10: K59.0), nudności (ICD-10: ICD-10: R11), ból brzucha (ICD-10: R10.4), ból mięśni (ICD-10: M79.1) i osłabienie (ICD-10: R53).

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Działania niepożądane
Fibraty **Grofibrat®,** **Kod ATC:** C10AB05 **Grupa farmakoterapeutyczna:** lek hipolipemizujące, leki obniżające stężenie cholesterolu i trójglicerydów, fibrat	17.08.1992 r. Podmiot odpowiedzialny: GEDEON RITCHER POLSKA Sp. z o.o.	Fenofibrat jest pochodną kwasu fibrynowego, którego działanie modyfikujące gospodarkę lipidową u ludzi odbywa się poprzez aktywację receptorów jądrowych typu α (PPARα). Poprzez aktywację PPARα fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację aterogennych cząstek bogatych w trójglicerydy z surowicy wskutek aktywacji lipazy lipoproteinowej i zmniejszenia wytwarzania apolipoproteiny CIII. Aktywacja PPARα prowadzi również do zwiększenia syntezy apolipoprotein AI i AII. Wpływ fenofibratu na lipoproteiny prowadzi do zmniejszenia frakcji o bardzo małej (VLDL) i małej gęstości zawierających apolipoproteinę B i zwiększenia frakcji lipoprotein o dużej gęstości zawierającej apolipoproteiny AI i AII. Dodatkowo, poprzez zmianę syntezy i katabolizmu frakcji VLDL fenofibrat nasila usuwanie frakcji LDL i zmniejsza stężenie małych, gęstych cząsteczek LDL, które jest zwiększone w aterogennej dyslipidemii i stanowi czynnik	Produkt leczniczy Grofibrat® jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety oraz innych terapii niefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) w następujących przypadkach: • leczenie ciężkiej hipertrójglicerydemii z niskim stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości lub bez; • mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane; • mieszana hiperlipidemia u chorych należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia schorzeń sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenie trójglicerydów oraz HDL nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane.	<u>Dorośli</u> Zalecana dawka to 3 kapsułki po 100 mg raz na dobę podczas głównego posiłku, w jednej lub kilku dawkach podzielonych. Jeśli stężenie cholesterolu mimo stosowania diety pozostaje powyżej 4 g/l, dawka początkowa może wynosić 4 kapsułki na dobę. Należy stosować dawkę początkową do momentu unormowania się stężenia cholesterolu w surowicy. Gdy stężenie cholesterolu jest stałe, można zalecić dawkę 2 kapsułki na dobę, pod warunkiem, że stężenie cholesterolu będzie badane co trzy miesiące. Jeżeli stężenie lipidów ponownie się zwiększy, należy powrócić do dawki 3 kapsułki na dobę. Kapsułkę należy połknąć w całości w trakcie posiłku.	Najczęstszymi (często: ≥1/100 do <1/10) działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były: objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony żołądka i jelit: ból brzucha (ICD:10: R10.4), nudności (ICD-10: R11), wymioty (ICD-10: R11), biegunka (ICD-10: K59.1), wzdęcia (ICD-10: R14), zwiększenie aktywności aminotransferaz (ICD-10: R74.0), zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi (ICD-10: E72.9).

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Działania niepożądane
		ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca.			
Enalapryl Enarenal® **Kod ATC:** C09AA02 **Grupa farmakoterapeutyczna:** inhibitory konwertazy angiotensyny	26.05.1993 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA	Enalapryl jest prolekiem (pochodną dwóch aminokwasów, L-alaniny i L-proliny). Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) jest dipeptydazą peptydylu katalizującą przekształcanie angiotensyny I do substancji wywołującej skurcz naczyń krwionośnych - angiotensyny II. Po wchłonięciu, enalapryl jest hydrolizowany do enalaprylatu, który hamuje ACE. W wyniku hamowania ACE następuje zmniejszenie angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reniny w osoczu (w następstwie zahamowania ujemnego sprzężenia zwrotnego uwalniania reniny), a w konsekwencji do zmniejszonego wydzielania aldosteronu.	• leczenie nadciśnienia tętniczego; • leczenie objawowej niewydolności serca zapobieganie objawowej niewydolności serca u chorych z bezobjawowym zaburzeniem czynności (dysfunkcją) lewej komory serca (frakcja wyrzutowa ≤35%)	W zależności od stopnia nadciśnienia tętniczego oraz stanu chorego dawka początkowa produktu leczniczego wynosi od 5 do maksymalnie 20 mg. Produkt podaje się raz na dobę. Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg na dobę. U chorych ze zwiększoną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron zaleca się zastosowanie dawki początkowej 5 mg lub mniejszej, a leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza. Maksymalna dawka podtrzymująca wynosi 40 mg na dobę.	Najczęstszymi (bardzo często: ≥1/10) działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były: nieostre widzenie (ICD-10: H53.8), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (ICD-10: H81.4), kaszel (ICD-10: R05), nudności (ICD-10: R11) i osłabienie (ICD-10: R53).
Losartan Cozaar®, Kod ATC: C09CA01 **Grupa farmakoterapeutyczna:** antagoniści angiotensyny II, proste	29.08.2023 r. Podmiot odpowiedzialny: Organon Polska Sp. z o.o.	Losartan selektywnie blokuje receptor angiotensyny II typu 1 (AT1). Zarówno losartan, jak i jego farmakologicznie czynny metabolit, kwas karboksylowy (E 3174), blokują *in vitro* oraz *in vivo* wszystkie istotne fizjologicznie działania angiotensyny II, niezależnie od	• leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat; • leczenie chorób nerek u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu	Nadciśnienie tętnicze: zazwyczaj stosowana dawka początkowa i podtrzymująca u większości chorych wynosi 50 mg raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe	Najczęstszymi (często: ≥1/100 do <1/10) działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były: we wskazaniu nadciśnienie tętnicze: zawroty głowy

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Działania niepożądane
		pochodzenia lub drogi jej syntezy. Angiotensyna II jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz ważnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Losartan nie pobudza ani nie blokuje receptorów innych hormonów lub kanałów jonowych, które są istotne w procesach regulacji czynności układu krążenia. Ponadto losartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu, który powoduje rozkład bradykininy. Dzięki temu nie nasilają się działania niepożądane związane z działaniem bradykininy	2 z białkomoczem ≥0,5 g/dobę, jako składowa leczenia przeciwnadciśnieniowego; • leczenie przewlekłej niewydolności serca (dorośli), gdy leczenie inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę nie jest właściwe z powodu występowania złej tolerancji; • zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca potwierdzonym w EKG.	uzyskuje się w ciągu 3 do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia. U niektórych chorych korzystne może być zwiększenie dawki do 100 mg raz na dobę (rano). <u>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z białkomoczem ≥ 0,5 g/dobę</u> Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 50 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 100 mg raz na dobę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi, po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Podanie doustne, tabletki należy połykać, popijając szklanką wody, można je przyjmować niezależnie od posiłków.	pochodzenia ośrodkowego (ICD-10: H81.4), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (ICD-10: H81.0) i hiperkaliemia (ICD-10: E87.5); we wskazaniu <u>nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 z chorobą nerek</u>: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (ICD-10: H81.4), niedociśnienie ortostatyczne, w tym niedociśnienie ortostatyczne zależne od dawki (ICD-10: I95.1), osłabienie (ICD-10: R53), zmęczenie (ICD-10: R53), hiperkaliemia (ICD-10: E87.5) i hipoglikemia (ICD-10: E16.2).
Cholestryamina Questran® **Kod ATC:** C10AC01 **Grupa farmakoterapeutyczna:** żywice jonowymienne wiążące kwasy żółciowe w przewodzie pokarmowym	b/d Podmiot odpowiedzialny: Neon Healthcare Limited	Cholestyramina jest żywicą jonowymienną, wiąże w jelicie cienkim sole kwasów żółciowych w nierozpuszczalne związki wydalane z kałem, przez co zapobiega ich ponownemu wchłonięciu do krwi i obniża ich stężenie we krwi, działanie to obniża	• hipercholesterolemia pierwotna w monoterapii lub terapii skojarzonej, gdy zmiana diety i stylu życie nie jest wystarczająca; • podczas biegunki w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna,	Doustnie, dorośli: w monoterapii: 3 do 6 saszetek (4 g cholestryaminy każda) na dzień w dawkach podzielonych lub w dawce pojedynczej. U dzieci stosowana jest	Najczęstszymi (bardzo często: ≥1/10) działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były: zaparcia (ICD-10: K59.0).

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Działania niepożądane
		również stężenie cholesterolu, szczególnie frakcji LDL.	po resekcji części jelita, wagotomii oraz naświetlaniu; • w leczeniu świądu spowodowanych częściową niedrożnością dróg żółciowych i pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych.	dawka dopasowana do wagi.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*
*jeśli dotyczy
**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla metreleptyny w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- odpowiedź na leczenie (częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest

wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross--over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Myalepta®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 10.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Chorzy z lipodystrofią częściową od 12 r.ż. lub uogólnioną od 2 r.ż. spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.[15]	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.
Interwencja	Metreleptyna stosowana zgodnie z *ChPL Myalepta®*	Inna niż wymieniona.
Komparatory[16]	Terapia wspomagająca, obejmująca leki dostosowane do stanu klinicznego chorego: • przeciwcukrzycowe (insulina, metformina, glimepiryd, tiazolidinediony), • leki przeciwnadciśnieniowe (inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptora angiotensyny II), • leki stosowane w dyslipidemii (statyny, fibraty, cholestryamina).	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu); • odpowiedź na leczenie (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, zmiana parametrów metabolicznych); • profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	

[15] w przypadku braku badań dla populacji ściśle odpowiadającej kryteriom wnioskowanego programu lekowego uwzględniano także badania, w których uczestniczyli chorzy na GLD i PLD
[16] kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji[17]).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

[17] nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 11.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdziały 3.7.1, 3.7.2, 3.7.3 i 5.

8. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie informacji dotyczących lipodystrofii uogólnionych 18

Tabela 2. Podsumowanie informacji dotyczących lipodystrofii częściowych 21

Tabela 3. Wskaźnik aktywności NAFLD 28

Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia lipodystrofii oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.....35

Tabela 5. Technologie medyczne stosowane w ramach BSC w łagodzeniu objawów związanych z lipodystrofią.....49

Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Myalepta®.....55

Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje 61

Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT 65

Tabela 9. Charakterystyka komparatorów 71

Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji 85

Tabela 11. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....87

9. Spis rysunków

Rysunek 1 Objawy lipodystrofii i powiązane z nimi powikłania.....24

Rysunek 2. Cztery wzorce rozkładu stłuszczenia według systemu punktacji NASH CRN.....29

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Akinci 2019	Akinci B., Oral E.A., Neidert A., i in., *Comorbidities and Survival in Patients With Lipodystrophy: An International Chart Review Study*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 104, Issue 11, Pages 5120–5135, 2019
Akinci 2018	Akinci B., Unlu S.M., Celik A., i in., *Renal Complications of Lipodystrophy: a closer look at the natural history of kidney disease*, Clin Endocrinol (Oxf)., 89(1): 65–75, 2018
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Araújo-Vilar 2019	Araújo Vilar D., Santini F., *Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step by step approach*, Journal of Endocrinological Investigation, 42:61–73, 2019
ASFA 2023	Connelly-Smith L., Alquist C.R., Aqui N.A. i in, Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher. 2023;38(2):77–278. doi: 10.1002/jca.22043.
[redacted]	[redacted]
Bagias 2020	Bagias C., XiarchouA., Bargiota A., Tigas S., *Familial Partial Lipodystrophy (FPLD): Recent Insights*, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 13 1531–1544, 2020
Bansal 2022	Bansal R., Cochran E., Startzell M., Brown R.J. *Clinical Effects of Sodium-Glucose Transporter Type 2 Inhibitors in Patients With Partial Lipodystrophy*. Endocr Pract. 2022;28(6):610–614. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.006
BIA Myalepta®	Myalepta® (metreleptyna) leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną i częściową lipodystrofią, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Mahta Sp. z o.o., Warszawa, 2025
Brown 2018	Brown R.J., Oral E.A., Cochran E., in., *Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy*, Endocrine., 60(3): 479–489, 2018
Chiquette 2017	Chiquette E., Oral E.A., Garg A., i in., *Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges*, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 10 375–383, 2017
ChPL Myalepta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myalepta®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/myalepta-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 31.03.2025 r.)
Dettlaff-Pokora 2019	Dettlaff-Pokora A., *Zaburzenia różnicowania adipocytów oraz metabolizmu i transportu lipidów w adipocytach – główne przyczyny genetycznie uwarunkowanych lipodystrofii*, Hig Med Dosw (online), 73: 741–761, 2019
EMA 2018	European Medicines Agency, Assessment report Myalepta®, 2018
EMA 2016	European Medicines Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders*, 2016
Fiorenza 2011	Fiorenza C.G., Chou S.H., Mantzoros C.S., *Lipodystrophy: Pathophysiology and Advances in Treatment*, Nat Rev Endocrinol, 7(3): 137–150, 2011
Foss-Freitas 2024	Foss-Freitas M.C., Imam S. i in., *Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide 1 Agonists in a Retrospective Study of Patients With Familial Partial Lipodystrophy*. Diabetes Care. 2024;47(4):653–659. doi: 10.2337/dc23-1614.

Referencja	Opis bibliograficzny
Garg 2011	Garg A., *Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders*, J Clin Endocrinol Metab;96(11):3313-25, 2011
Griffing 2020	Griffing G.T., *Acquired Partial Lipodystrophy*, emedicine.medspace.com, 2020
Gupta 2017	GuptaN., Asi N., Farah W., I in., *Clinical Features and Management of Non-HIV–Related Lipodystrophy in Children: A Systematic Review*, J Clin Endocrinol Metab.(2): 363–374, 2017
Handelsman 2013	Handelsman Y., Oral E.A., Bloomgarden Z.T., I in., *The clinical approach to the detection of lipodystrophy - an AACE consensus statement*, Endocr Pract, 19(1):107-16, 2013
Hussain 2008	Hussaina I., Garg A., *LIPODYSTROPHY SYNDROMES*, Dermatol Clin., 26(4): 569, 2008
Juluri 2012	Juluri R., Vuppalanchi R., Olson J. i in., *Generalizability of the nonalcoholic steatohepatitis Clinical Research Network histologic scoring system for nonalcoholic fatty liver disease*, J Clin Gastroenterol. 2011, 45(1): 55-8
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Toml.pdf (data dostępu: 24.05.2020 r.)
Kleiner 2005	Kleiner D.E., Brunt E.M., van Natta M. i in., *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease*, Hepatology. 2005, 41(6): 1313-21
Lee 2019	Lee H.L., Waldman M.A., Auh S. et el., *Effects of metreleptin on proteinuria in patients with lipodystrophy*, J Clin Endocrinol Metab. 2019, 104(9): 4169-4177
Lima 2016	Lima J.G., Nobrega L.H.C., de Lima N.N. i in., *Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy*, Diabetol Metab Syndr. 2016, 8: 23
Meehan 2016	Meehan C.A., Cochran E., Kassai A. et al., *Metreleptin for injection to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy*, Expert Rev Clin Pharmacol. 2016, 9(1): 59-68
NCPE 2026	National Centre for Pharmacoeconomics, Metreleptin (Myalepta®). HTA ID: 25058, 2026
NIH_FDA	National Institutes of Health, Food and Drug Administration, *Unmet Medical Device Needs for Patients With Rare Diseases*
NORD 2018	National Organization for Rare Disorders, *Congenital Generalized Lipodystrophy*, 2018
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.
Oświęcimska 2006	Oświęcimska J., Ziora K., Dyduch A., *Lipodystrofia nabyta i wrodzona, Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 2,1, 22–29, 2006
Puri 2012	Puri P., Sanyal A.J., *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Definitions, Risk Factors, and Workup*, Clinical Liver Disease, Vol. 1, No. 4, 2012
Quinn 2023	Quinn K., Chauhan S., Purcell S.M., Lipodystrophies, StatPearls 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459180/ (data dostępu: 29.04.2024 r.)
Rodriguez 2015	Rodriguez A.J., Mastronardi A.C., Paz-Filho G.J., *New advances in the treatment of generalized lipodystrophy: role of metreleptin*, Therapeutics and Clinical Risk Management, 11 1391–1400, 2015
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Referencja	Opis bibliograficzny
Sekizkardes 2019	Sekizkardes H., Cochran E., Malandrino N., i in., *Efficacy of Metreleptin Treatment in Familial Partial Lipodystrophy Due to PPARG vs LMNA Pathogenic Variants*, J Clin Endocrinol Metab., 104(8):3068-3076, 2019
Shenyan 2021	Shenyan O., Carr E., Das R. i O'Rahilly S., *Indirect treatment comparison of Myalepta (metreleptin) compared to best supportive care in lipodystrophy*, Value in Health 2021
Sollier 2020	Sollier C., Vatier C., Capel E., i in., *Lipodystrophic syndromes: From diagnosis to treatment*, Annales d'Endocrinologie, 81, 51–60, 2020
Stears 2014	Stears A., Hames C., *Diagnosis and management of lipodystrophy: a practical update*, Clinical Lipidology, 9:2, 235-259, 2014
UMPC	UPMC, https://tpis.upmc.com/changebody.cfm?url=/tpis/schema/NAFLD2006.jsp#Total (data dostępu : 15.06.2021 r.)
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Vart 2016	Vart P., Grams M.E., *Measuring and Assessing Kidney Function*, Semin Nephrol. 2016, 36 (4): 262-72
Vieira 2022	Vieira D.B., Antel J., Peters T. i in., Suggestive Evidence for an Antidepressant Effect of Metreleptin Treatment in Patients with Lipodystrophy, Obes Facts 2022; 15:685-693
Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019	Hartleb M., Wunsch E., Milkiewicz P., i in., *Postępowanie z chorymi na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019*, Medycyna Praktyczna, 10: 47–74, 2019
Wytyczne kliniczne	
HES 2026	Lambadiari V., Bargiota A., Kanaka-Gantenbein C., i in. *Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Generalized and Partial Lipodystrophies: A Position Statement Endorsed by the Hellenic Endocrine Society*. Endocr Pract. 2026;32(6):1008-1016
Gilio 2025	Gilio D., Foss-Freitas M., Oral E.A. *Clinical Guidance for Lipodystrophy Syndromes: From Diagnosis and Work-Up to Treatment*. Curr Diab Rep. 2025;25(1):47
PES 2016	Brown R.J., Chair C., Araujo-Vilar D., i in., *The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guidelinei*, J Clin Endocrinol Metab 101: 4500 – 4511, 2016
PRISIS 2022	Mosbah H, Donadille B, Vatier C, i in. Dunnigan lipodystrophy syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS; Protocole National de Diagnostic et de Soins). Orphanet J Rare Dis, 17(Suppl 1):170, 2022.
Rekomendacje	
CADTH 2024	CADTH Reimbursement Review, CADTH Reimbursement Recommendation (Draft), Metreleptin (Myalepta), 2024
G-BA 2019	Der Gemeinsame Bundesausschuss, *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Metreleptin*, Vom 22., 2019
HAS 2019	Haute Autorite de Sante, *TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY MYALEPTA (metreleptin), recombinant human leptin analogue*, 2019
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence, *Metreleptin for treating lipodystrophy*, 2021
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium, Metreleptin powder for solution for injection (Myalepta®), 2023

Referencja	Opis bibliograficzny
SRP_Myalept (metreleptyna)_2019	AOTMiT, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2019 z dnia 28 stycznia 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Myalept® (metreleptyna) we wskazaniu: lipodystrofia Dunningana w przebiegu lipodystrofii o dziedziczeniu dominującym związanej z mutacją w genie LMNA*, 2019
ZIN 2022	Zorginstituut Netherlands, *GVS advisory report re-assessment metreleptin (Myalepta®)*, 2022
Finansowanie oraz opis komparatora	
ChPL Anafranil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anafranil®
ChPL Amaryl®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amaryl®
ChPL Avamina®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avamina®
ChPL Avandia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avandia®
ChPL Cozaar®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cozaar®
ChPL Crosuvo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Crosuvo®
ChPL Cyprodiol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyprodiol®
ChPL Dulsevia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dulsevia®
ChPL Enarenal®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enarenal®
ChPL Fiasp®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fiasp®
ChPL Finospir®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Finospir®
ChPL Gabapentin Teva®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gabapentin Teva®
ChPL Grofibrat®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Grofibrat®
ChPL Lyrica®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lyrica®
ChPL Pioglitazone Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pioglitazone Accord®
ChPL Versatis®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Versatis®
SmPC Questran®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Questran®
RP 4_2025	*Rekomendacja nr 4/2025 z dnia 13 stycznia 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV*