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 kliniczna
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 90/11

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]	• Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Kontrola obliczeń; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis ograniczeń i dyskusji.
[redacted]	• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń; • Opracowywanie wniosków; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.
[redacted]	• Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń.
[redacted]	• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.

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 **8**

Streszczenie **12**

1. Cel analizy **17**

2. Metodyka **18**

3. Przegląd systematyczny **20**

3.1. Źródła danych 20

3.2. Selekcja odnalezionych badań 21

3.3. Ocena jakości badań 21

3.4. Strategia wyszukiwania 21

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań 23

3.6. Badania włączone 25

3.6.1. Opracowania wtórne 28

3.6.2. Badania pierwotne 29

3.7. Ekstrakcja danych 63

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników 66

3.9. Ocena skuteczności MET+BSC względem BSC 70

3.9.1. Czas do wystąpienia zgonu w populacji ogólnej 72

3.9.2. Ryzyko zgonu w populacji ogólnej 73

3.9.3. Czas do wystąpienia zgonu w populacji GLD 73

3.9.4. Ryzyko zgonu w populacji GLD 74

3.9.5. Porównanie skuteczności MET względem BSC 76

3.10. Ocena skuteczności MET na podstawie badań głównych 80

3.10.1. Parametry metaboliczne 81

3.10.1. Stężenie hormonów 117

3.10.1. Zastosowanie leczenia wspomagającego 118

3.10.2. Parametry dotyczące funkcjonowania wątroby 120

3.10.3. Powstawanie przeciwciał 127

3.11. Ocena skuteczności MET na podstawie badań jednoramiennych 128

3.11.1. Parametry metaboliczne 130

3.11.2. Stężenie hormonów 155

3.11.1. Zastosowanie leczenia wspomagającego 159

3.11.2. Hiperfagia 168

3.11.3. Parametry antropometryczne 168

3.11.4. Parametry dotyczące funkcjonowania wątroby 179

3.11.5. Parametry dotyczące funkcjonowania nerek 195

3.11.6. Wynik w skali depresji Becka 201

3.12. Ocena skuteczności MET w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia 203

3.12.1. Parametry metaboliczne 204

3.12.2. Stężenie hormonów 207

3.12.3. Parametry dotyczące funkcjonowania wątroby 209

3.12.4. Parametry dotyczące funkcjonowania nerek 211

3.13. Ocena bezpieczeństwa MET na podstawie badań głównych 213
3.13.1. Zgon 213
3.13.2. Ciężkie działania niepożądane 214
3.13.3. Działania niepożądane 215
3.13.4. Ciężkie TEAE 216
3.13.5. TEAE 218
3.13.6. Masa ciała 223
3.13.7. Parametry laboratoryjne 223
3.14. Ocena bezpieczeństwa MET na podstawie badań jednoramiennych 225
3.14.1. Zgony 225
3.14.2. Działania niepożądane 226
3.14.3. TEAE 228
3.14.4. Zdarzenia niepożądane 231
3.15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka 234
3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa 236
3.16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL 236
3.16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA 243
3.16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports, WHO UMC oraz AEMS 246
4. Ograniczenia 248
5. Podsumowanie i wnioski końcowe 251
6. Dyskusja 258

7. Załączniki 265

7.1. Wyniki badania naturalnego przebiegu lipodystrofii *Akinci 2019* 265

7.1.1. *Występowanie zmian metabolicznych i nieprawidłowości narządowych* ... 265

7.2. Wyniki panelu Delphi 272

7.3. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne 273

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych 274

7.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych 277

7.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy 278

7.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2) 284

7.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy 286

7.8.1. Badanie *991265/20010769* 286

7.8.2. Badanie *Akinci 2019* 294

7.8.3. Badanie *Brush 2024* 298

7.8.4. Badanie *Brown 2017* 305

7.8.5. Badanie *Cook 2021a* 308

7.8.6. Badanie *Javor 2005* 314

7.8.7. Badanie *Javor 2005a* 316

7.8.8. Badanie *Lee 2019* 318

7.8.9. Badanie *Mosbah 2022* 322

7.8.10. Badanie *Safar Zadeh 2013* 325

7.8.11. Badanie *Simha 2012* 328

7.8.12. Badanie *Vatier 2016* ... 331

7.8.13. Badanie *Vieira 2022* ... 333

7.8.14. Badanie *Alfadhel 2026* ... 335

7.8.15. Badanie *Ebihara 2025* ... 338

7.8.16. Badanie *Akinci 2021a* ... 340

7.8.17. Badanie *FHA101 (Ajluni 2016)* ... 343

7.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów ... 345

7.10. Skale oceny jakości badań ... 353

7.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych ... 360

7.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* ... 361

8. Spis tabel ... 363

9. Spis rysunków ... 370

10. Bibliografia ... 371

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	abstrakt
ACEi	ang. *Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors* – inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę
ADA	ang. *Anti-Drug Antibody* – przeciwciała przeciwko leczeniu
ADRReports	ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. *adverse events* – zdarzenia niepożądane
AEMS	ang. *FDA Adverse Event Monitoring System Public Dashboard for Drugs and Biologics* – baza danych dotyczących monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA dla leków i produktów biologicznych
AGL	ang. *acquired generalized lipofodystrophy* – nabyta uogólniona lipodystrofia
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AIR	ang. *acute insulin response* – ostra odpowiedź insulinowa
ALCL	ang. *Anaplastic Large Cell Lymphoma* – anaplastyczny chłoniak wielokomórkowy
AMSTAR 2	ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	ang. *absolute neutrophil count* – bezwzględna liczba neutrofili
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
APL	ang. *acquired partial lipodystrophy* – nabyta częściowa lipodystrofia
APRI	ang. *Asparate Aminotransferase to Platelet Ratio Index* – wskaźnik stosunku aminotransferazy asparaginowej do liczby płytek krwi
ARB	ang. *Angiotensin Receptor Blockers* – blokery receptora angiotensyny
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AUC	ang. *Area Under the Curve* – pole pod krzywą
b/d	brak danych
BMI	ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. *Best Supportive Care* – terapia wspomagająca
CEEAS	ang. *Controlled Concomitant Medication Efficacy Evaluable Analysis Set* – populacja analizowana pod kątem skuteczności z kontrolowanym leczeniem wspomagającym
CFAS	ang. *controlled concomitant medication full analysis set* – populacja ogólna z kontrolowanym leczeniem wspomagającym
CGL	ang. *congenital generalized lipodystrophy* – wrodzona uogólniona lipodystrofia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. *confidence interval* – przedział ufności
CrCl	ang. *creatinine clearance* – klirens kreatyniny
CRN	ang. *Clinical Research Network* – sieć badań klinicznych

Skrót	Rozwinięcie
DEXA	ang. *dual energy x-ray absorptiometry* – absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii
DI	ang. *Disposition Index* – wskaźnik wydolności komórek beta trzustki
EEAS	ang. *Efficacy Evaluable Analysis Set* – populacja analizowana pod kątem skuteczności
eGFR	ang. *estimated glomerular filtration rate* – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków
ESRD	ang. *End-stage renal disease* – schyłkowa niewydolność nerek
FAS	ang. *full analysis set* – populacja, dla której wykonano pełny zestaw analiz
FDA	ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków
FMR	ang. *Fat Mass Ratio* – stosunek odsetka tkanki tłuszczowej tułowia do odsetka tkanki tłuszczowej kończyn dolnych
FPG	ang. *fasting plasma glucose* – poziom glukozy w osoczu na czczo
FPLD	ang. *familial partial lipodystrophy* – rodzinna częściowa lipodystrofia
FT4	wolna tyroksyna
GCP	ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GGT	ang. *gamma glutamyl transferase* – gamma glutamylotransferaza
GLD	ang. *generalized lipodystrophy* – uogólniona lipodystrofia
HbA1c	ang. *glycated hemoglobin* – hemoglobina glikowana
HDL	ang. *high-density lipoprotein* – lipoproteina wysokiej gęstości
HIV	ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności
HOMA-IR	ang. *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* – ocena homeostazy insulinooporności
HPF	ang. *High Power Field* – pole widzenia (w badaniu mikroskopowym w dużym powiększeniu)
HR	ang. *hazard ratio* – hazard względny
IGF-1	ang. *insulin-like growth factor 1* – insulinopodobny czynnik wzrostu
IQR	ang. *interquartile range* – rozstęp międzykwartylowy
IS	istotność statystyczna
it	typ publikacji
ITT	ang. *Intention To Treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	słowa kluczowe
LD	ang. *lipodystrophy* – lipodystrofia
LDL	ang. *low density lipoproteins* – lipoproteina niskiej gęstości
LMS	ang. *least median of squares* – metoda najmniejszych kwadratów
LOCF	ang. *Last Observation Carried Forward* – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej
LSM	ang. *least square mean* – średnia najmniejszych kwadratów
MCID	ang. *minimal clinically important difference* – minimalna klinicznie istotna różnica
MD	ang. *mean difference* – różnica średnich

Skrót	Rozwinięcie
MedDRA	ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/ zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MET	metreleptyna
MeSH	ang. *Medical Subject Headings* – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MH	ang. *moderate hypoleptinemia* – umiarkowana hipoleptynemia
MMRM	ang. *Mixed Models Repeated Measures* – modele mieszane dla powtarzanych pomiarów
MRI	ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie oznaczono
NAFLD	ang. *nonalcoholic fatty liver disease* – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby
NASH	ang. *non-alcoholic steatohepatitis* – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych* w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. *the National Institutes of Health* – Narodowy Instytut Zdrowia
NNT	ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNH	ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale
OBS	okres obserwacji
OGTT	ang. *Oral Glucose Tolerance Test* – doustny test obciążenia glukozą
OR	ang. *odds ratio* – iloraz szans
***Peto* OR**	ang. *Peto odds ratio* – iloraz szans obliczony metodą *Peto*
PICOS	ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLD	ang. *partial lipodystrophy* – częściowa lipodystrofia
PRISMA	ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RD	ang. *risk difference* – różnica ryzyka
REE	ang. *Resting Energy Expediture* – spoczynkowy wydatek energetyczny
REMS	ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* – strategia oceny i ograniczania ryzyka
RR	ang. *relative risk* – ryzyko względne
RWE	ang. *real world evidence* – rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	ang. *serious adverse events* – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

Skrót	Rozwinięcie
SE	ang. *standard error* – błąd standardowy
SEM	ang. *Standard Error of the Mean* – błąd standardowy średniej
SH	ang. *severe hypoleptinemia* – ciężka hipoleptynemia
SMQs	ang. *standardized MedDRA queries* – termin standaryzowany MedDRA
TEAE	ang. *treatment-emergent adverse event* – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia
TG	trójglicerydy
ti	tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	nazwa handlowa
TSH	hormon tyreotropowy, tyreotropina
TT4	tyroksyna krążąca w surowicy
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WBC	ang. *white blood cells* – białe krwinki, leukocyty
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego 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 wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*", wersja 6.5.

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 (MET) 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.

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*).

Komparatorem dla metreleptyny jest BSC reprezentowane przez 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: blokery receptora angiotensyny (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.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Badania pierwotne

Do analizy włączono badania pierwotne. Zidentyfikowano 18 publikacji dotyczących badań pierwotnych:

- badanie *991265/20010769* (publikacje *Brown 2018* i *Oral 2019*);
- badanie *FHA101* (*Ajluni 2016*);
- badanie *Akinci 2021a*;
- badanie *Alfadhel 2026;*
- badanie *Brown 2017*;
- badanie *Brush 2024*;
- badanie *Cook 2021a*;
- badanie *Ebihara 2025*;
- badanie *Javor 2005;*
- badanie *Javor 2005a*;
- badanie *Lee 2019*;
- badanie *Mosbah 2022*;
- badanie *Safar Zadeh 2013*;
- badanie *Simha 2012;*
- badanie *Vatier 2016;*
- badanie *Vieira 2022,*
- dokument od Wnioskodawcy [redacted].

Odnalezione badania pierwotne miały różne okresy obserwacji: od 6 miesięcy do 61 miesięcy. Oprócz leczenia MET chorzy otrzymywali leczenie wspomagające w postaci leków przeciwcukrzycowych oraz hipolipemizujących.

Wszystkie badania dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa metreleptyny stosowanej u chorych z rozpoznaniem lipodystrofii niezwiązanej z wirusem HIV.

Dodatkowo w ramach uzupełnienia zdecydowano się przedstawić dane z badania naturalnego przebiegu choroby *Akinci 2019*, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego raportu, jednak stanowi cenne źródło danych umożliwiające odniesienie uzyskanych w wyniku terapii MET efektów zdrowotnych do braku leczenia.

Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy przeglądy systematyczne (publikacja *Rodríguez 2014, Gupta 2017* i *Semple 2023*) spełniające kryterium populacji i interwencji.

Celem przeglądu systematycznego *Gupta 2017* było podsumowanie istniejących informacji dotyczących klinicznych i metabolicznych cech lipodystrofii niezwiązanej z HIV w populacji pediatrycznej.

Wyniki przeglądu *Semple 2023* wykazały, iż leczenie metreleptyną wiązało się z poprawą kontroli metabolicznej w lipodystrofii, w tym skutkowało redukcją stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c), trójglicerydów i wskaźnika masy ciała (BMI).

W przeglądzie systematycznym *Rodríguez 2014* wykazano, że terapia zastępcza leptyną istotnie zmniejszała wartość HbA1c, stężenia glukozy na czczo, TG i cholesterolu całkowitego, aktywność AspAT oraz objętość wątroby. Większe korzyści obserwowano u chorych z uogólnioną LD i bardziej nasilonymi wyjściowo zaburzeniami metabolicznymi, jednak wnioski te oparto na małych i heterogenicznych grupach.

Na podstawie skali AMSTAR 2 obydwa przeglądy oceniono jako przeglądy bardzo niskiej jakości.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

Ocena skuteczności MET

Porównanie skuteczności MET+BSC względem BSC

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych w populacji chorych z lipodystrofią porównanie między MET+BSC względem BSC zdecydowano się przedstawić w oparciu o analizę z publikacji *Cook 2021a*, w której porównano dane pochodzące od chorych uczestniczących w badaniach klinicznych MET z danymi naturalnego przebiegu LD kohorty chorych stosujących tylko BSC. Dane z obu grup zbierane były w sposób retrospektywny. W analizie porównawczej autorzy publikacji zastosowali odpowiednie metody dopasowania chorych leczonych i nieleczonych MET. Chorzy z kohorty naturalnego przebiegu lipodystrofii byli leczeni zgodnie z ich stanem klinicznym oraz obowiązującymi standardami terapeutycznymi danego ośrodka.

Zgodnie z wynikami modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a po dostosowaniu względem zmiennych (tj. rodzaju lipodystrofii (GLD i PLD), wieku, stężenia trójglicerydów, podwyższonej wartości HbA1c, wystąpienia ≥1 epizodu zapalenia trzustki oraz występowania powikłań kardiologicznych lub chorób nerek) terapia MET wiązała się z 65% zmniejszeniem ryzyka zgonu (HR: 0,348, 95% CI: 0,134; 0,900; p=0,029).

Terapia MET wiązała się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu u chorych na LD, pomimo cięższego przebiegu LD w kohorcie chorych leczonych MET w porównaniu z grupą kontrolną stosującą wyłącznie BSC.

[redacted]

Korzystny wpływ MET potwierdzają koleje doniesienia aktualnie opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych, w tym abstraktu konferencyjnego *Shenyan 2021*, w którym dokonano analizy porównawczej chorych leczonych MET w ramach badania *NIH 991265/20010769* z kohortą chorych z naturalnym przebiegiem lipodystrofii. W dopasowaniu chorych leczonych MET i stosujących BSC uwzględniono 3 zmienne: wiek, płeć i typ lipodystrofii. Istotny statystycznie skorygowany efekt leczenia został oszacowany dla zmiany HbA1c (-1,52%, p<0,001), trójglicerydów (-915 mg/dl, p<0,001), AlAT (-44 U/l, p<0,001), AspAT (-28 U/l, p<0,001) i epizodów zapalenia trzustki (OR: 0,94, p=0,01) dla metreleptyny w porównaniu z BSC. Wyniki te potwierdzają wyraźny korzystny wpływ MET na parametry metaboliczne.

Populacja GLD

Wśród chorych na GLD leczonych MET po 12 miesiącach terapii zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości początkowych kontroli glikemii i hipertrójglicerydemii, o czym świadczy redukcja średniej wartości HbA1c o -2,2% (z 8,6% do 6,4%) oraz stężenia trójglicerydów na czczo o -10,2 mmol/l (z 14,7 do 4,5 mmol/l) w populacji, dla której wykonano pełny zestaw analiz (FAS, ang. *full analysis set*).

Wyniki analizy MMRM wskazują na istotną zmianę HbA1c (-1,4%), FPG (-2,1 mmol/l) oraz trójglicerydów na czczo (-22,4%) względem wartości początkowej dla wszystkich chorych i analizowanych wizyt.

Według danych przedstawionych w publikacji *Brown 2018,* u około 80% chorych z GLD wystąpiła istotna klinicznie ≥1% redukcja HbA1c lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo, zaś u około 66% chorych osiągnięto ≥2% redukcję HbA1c lub ≥40% redukcję stężenia trójglicerydów na czczo. Dane te były spójne także w przypadku populacji z kontrolowanym leczeniem wspomagającym (CFAS, ang. *controlled concomitant medication full analysis set*).

Populacja PLD

U chorych na PLD leczonych MET po 12 miesiącach terapii zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie redukcję średniej wartości HbA1c o -0,5% (z 7,9% do 7,4%).

W populacji chorych na PLD zaobserwowano redukcję średniego poziomu FPG o 6,1%, z 8,8 mmol/l na początku badania do 7,5 mmol/l w 12. miesiącu/LOCF, jednak nie była ona istotna statystycznie. W populacji CFAS również zaobserwowano redukcję HbA1c, TG i FPG między początkiem badania a 12. miesiącem/LOCF, jednak zmiany nie były istotne statystycznie.

Według danych przedstawionych w publikacji *Oral 2019,* w populacji FAS u około 51% chorych z PLD wystąpiła istotna klinicznie ≥1% redukcja HbA1c lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo, zaś u około 32% chorych osiągnięto ≥2% redukcję HbA1c lub ≥40% redukcję stężenia trójglicerydów na czczo.

Uzupełniająca analiza skuteczności MET

Dodatkową ocenę skuteczności MET przeprowadzono na podstawie szerokiego zakresu badań jednoramiennych: *FHA101 (Ajluni 2016), Akinci 2021a, Alfadhel 2026, Brown 2017, Ebihara 2025, Javor 2005, Javor 2005a, Lee 2019, Mosbah 2022, Simha 2012, Safar Zadeh 2013, Vatier 2016 i Vieira 2022.*

U chorych na GLD terapia metreleptyną doprowadziła do poprawy kontroli glikemii, o czym świadczy istotna statystycznie redukcja stężenia HbA1c i FPG, która utrzymywała się przez okres 12 i 24 miesięcy. W badaniu *Javor 2005* wykazano, że u chorych z GLD terapia MET doprowadziła do 63% redukcji średniego stężenia trójglicerydów. Zgodnie z wynikami badania *Brush 2024* rozpoczęcie stosowania metreleptyny u chorych z uogólnioną lipodystrofią przed wystąpieniem klinicznie istotnej choroby metabolicznej skutkowało lepszą długoterminową kontrolą cukrzycy, białkomoczu i hipertrójglicerydemii.

W przypadku lipodystrofii częściowej nie stwierdzono istotnej statystycznie redukcji parametrów metabolicznych po 6 miesiącach terapii. Istotną statystycznie redukcję stężenia HbA1c oraz FPG zaobserwowano natomiast po 12 i 24 miesiącach leczenia MET, co może sugerować, że ocena skuteczności terapii po 6 miesiącach jest zbyt wczesna.

W całej populacji pediatrycznej istotne statystycznie zmniejszenie wartości HbA1c oraz stężeń TG i FPG utrzymywało się zarówno po 12, jak i po 61 miesiącach leczenia metreleptyną.

W badaniu *Ebihara 2025* u większości chorych poprawę wartości HbA1c i stężenia TG obserwowano już po 2 miesiącach, a uzyskany efekt utrzymywał się przez 7 lat. W punktach czasowych obejmujących 1., 2. i 3. rok terapii redukcja stężenia TG była większa u chorych z lipodystrofią uogólnioną niż częściową.

W badaniu *Alfadhel 2026* odpowiedź kliniczną, definiowaną jako zmniejszenie wartości HbA1c o ≥1 punkt procentowy, uzyskało 46,7% chorych po około 24 miesiącach oraz 26,7% chorych obserwowanych przez ponad 3 lata. Redukcję stężenia TG o ≥30% odnotowano odpowiednio u 61,5% i 69,2% chorych.

Wyniki badania *Mosbah 2022*, obejmującego największą kohortę chorych leczonych MET w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (N=47) potwierdzają wyniki uzyskane w ramach badań klinicznych.

W badaniu *Vieira 2022* przeprowadzonym wśród chorych z PLD, którzy rozpoczęli leczenie MET, odnotowano redukcje średniego wyniku skali depresji Becka. Wyraźna zmiana była widoczna już po tygodniu stosowania MET i utrzymywała się po 3 miesiącach stosowania terapii. Rozpoczęcie leczenia metreleptyną u chorych z lipodystrofią szybko prowadziło do redukcji zgłaszanych objawów depresyjnych. Wyniki badania sugerują, że metreleptyna może wykazywać silne działanie przeciwdepresyjne u chorych z hipoleptinemią,

W świetle przedstawionych wyników ocena skuteczności MET po 6 miesiącach może być przedwczesna, ponieważ pełny efekt metaboliczny terapii, zwłaszcza w zakresie HbA1c i glikemii na czczo, może ujawnić się dopiero po 12 miesiącach leczenia. Uzasadnia to przyjęcie 12 miesięcy jako właściwego punktu czasowego oceny skuteczności w programie lekowym. Dostępne dane wskazują ponadto na trwałość uzyskanej odpowiedzi. Poprawa parametrów metabolicznych pozostawała stabilna w okresie obserwacji wynoszącym do 7 lat, natomiast wyniki 20-letniej terapii dwóch chorych z CGL1 wskazują, że korzyści metaboliczne mogą utrzymywać się również w perspektywie wieloletniej.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Ocena bezpieczeństwa MET

W badaniu *NIH 991265/20010769* podczas 14 letniego okresu obserwacji odnotowano 3 zgony w populacji chorych na ogólną LD i 1 zgon wśród chorych na częściową LD. Żaden ze zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem.

Wystąpienie ciężkiego działania niepożądanego raportowano u 3 chorych na GLD. Działania niepożądane odnotowano u 48,5% chorych na GLD i 19,5% chorych na PLD, przy czym najczęściej występowały: hipoglikemia, zmęczenie oraz zmniejszenie masy ciała. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 34,8% chorych na GLD i 24,4% chorych na PLD. Natomiast wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaobserwowano u 89,4% w populacji chorych na GLD i 85,4% w kohorcie chorych na PLD. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w badaniu były spójne z oczekiwanym efektem działania MET i obejmowały zmniejszenie masy ciała, hipoglikemię i zmniejszony apetyt.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa MET

Wśród chorych pediatrycznych zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 41,5% chorych, przy czym najczęściej występowały: utrata apetytu lub/i spadek masy ciała u 24,5% chorych, hipoglikemia u 7,5% chorych oraz zmęczenie u 5,7% chorych.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2018*.

W badaniach klinicznych wykazano, że metreleptyna wpływa na poprawę zaburzeń metabolicznych związanych z niedoborem leptyny u chorych z lipodystrofią, tj. zmniejsza stężenie HbA1c i trójglicerydów. Analiza podgrup według parametrów metabolicznych na początku badania wykazała, że u chorych z cięższymi wyjściowymi parametrami HbA1c/TG odnotowano większą redukcję w stosunku do wartości wyjściowych.

Pomimo ograniczeń danych wynikających z niskiej częstości i zróżnicowania objawów choroby, klinicznie i statystycznie istotna oraz utrzymująca się redukcja HbA1c i trójglicerydów wskazuje jednoznacznie na wysoką skuteczność leczenia. Ma to tym większe znaczenie w kontekście bardzo wysokiej niezaspokojonej potrzeby medycznej chorych z LD, u których występują ciężkie zespoły metaboliczne, których nie można odpowiednio kontrolować dostępnymi terapiami przeciwcukrzycowymi i hipolipemizującymi.

U chorych z potwierdzoną wrodzoną lub nabytą uogólnioną LD (zespół Berardinelli-Seip i zespół Lawrence'a) korzystne działanie metreleptyny wyraźnie przewyższa potencjalne ryzyko. Są to chorzy z największą potrzebą leczenia i ze znikomym stężeniem endogennej leptyny.

Dane dotyczące bezpieczeństwa nie wykazały występowania żadnych nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Myalepta® w leczeniu lipodystrofii oceniono jako korzystny.

WNIOSKI

Na podstawie wyników uzyskanych z wielu badań stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Myalepta® w praktyce klinicznej i należy go uznać za jedyną opcję dostępną obecnie w terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną i częściową lipodystrofią.

Metreleptyna spełnia niezaspokojoną potrzebę, polegającą na zapewnieniu pojedynczej terapii, zdolnej do kontrolowania zaburzeń metabolicznych, których nie można skutecznie kontrolować za pomocą istniejących metod leczenia. Dlatego też, biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, a także mając na uwadze względy etyczne, należy uznać za zasadne finansowanie metreleptyny w populacji docelowej.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej 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 wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna 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 – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
  - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
  - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
  - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
  - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku ich braku – z inną technologią opcjonalną;

- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnianiem:
    - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
    - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
    - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
    - charakterystyki grupy osób badanych;
    - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
    - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
    - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
    - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* (APD), stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register.*

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków[1] (ADRReports), FDA, bazy danych dotyczących monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA dla leków i produktów biologicznych (AEMS), URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

[1] informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted] W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

W załączniku 7.10 przestawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na lipodystrofię) oraz interwencji badanej (metreleptyna).

W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, AEMS, ADRReports oraz URPLWMiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla metreleptyny w leczeniu lipodystrofii, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.5.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
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.[2]	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.
Interwencja	Metreleptyna stosowana zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Myalepta®*	Inna niż wymieniona.
Komparatory[3]	Terapia wspomagająca, obejmująca leki dostosowane do stanu klinicznego chorego: • 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);	Niezgodny z założonymi.

[2] w przypadku braku badań dla populacji ściśle odpowiadającej kryteriom wnioskowanego programu lekowego uwzględniano także badania, w których uczestniczyli chorzy na uogólnioną lipodystrofię (GLD) i częściową lipodystrofię (PLD)
[3] kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• leki hipotensyjne: antagoniści receptora angiotensyny II (np. losartan) lub inhibitory konwertazy angiotensyny (np. enalapryl).	
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).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji[4]).	
	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/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

[4] nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 274 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 21 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 46 publikacji;
- stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową AEMS, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono łącznie 27 publikacji, w tym:

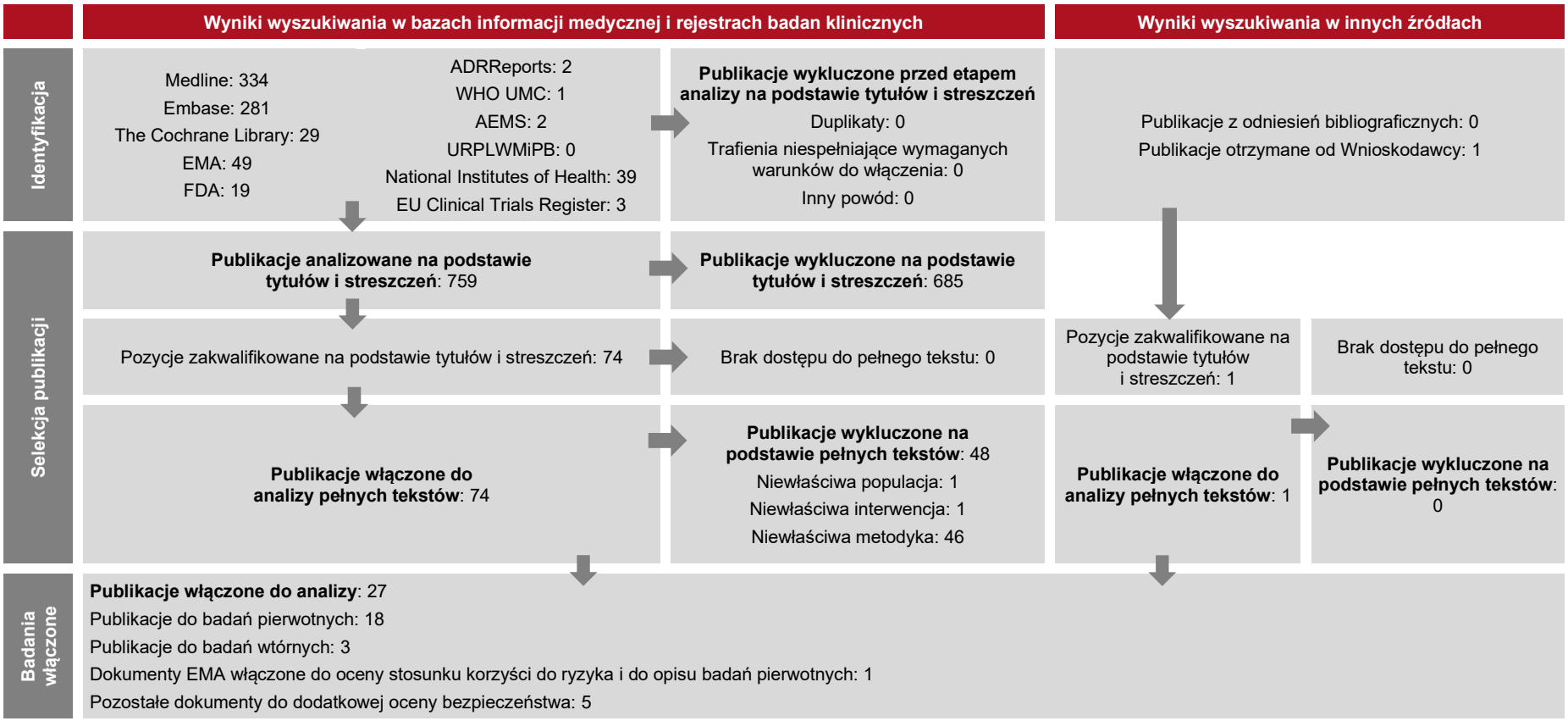
- badania pierwotne – łącznie 18 publikacji (*Akinci 2021a*, *Ajluni 2016*, *Alfadhel 2026*, *Brown 2017, Brown 2018, Brush 2024, Cook 2021a*[5]*, Ebihara 2025, Javor 2005, Javor 2005a, Lee 2019, Mosbah 2022, Oral 2019, Safar Zadeh 2013, Simha 2012, Vatier 2016, Vieira 2022,* [redacted]);
- opracowania wtórne – 3 publikacje (*Rodríguez 2014*, *Gupta 2017, Semple 2023*);
- publikacje do dodatkowego bezpieczeństwa, opisu stosunku korzyści do ryzyka i opisu badań pierwotnych – 6 publikacji (*EMA 2018, ChPL Myalepta®, ADRReports 2026, FDA Myalept® 2024, WHO UMC 2026, AEMS 2026*).

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono również 3 zakończone i nieopublikowane badania kliniczne dla wnioskowanej interwencji. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.3.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.9.

[5] Publikacja *Akinci 2019*, zawierająca opis kohorty chorych z naturalnym przebiegiem LD, została włączona dodatkowo

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (publikacja *Rodríguez 2014*, *Gupta 2017* i *Semple 2023*) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przegląd *Rodríguez 2014* oraz *Gupta 2017* zostały zakwalifikowane do kategorii IA, natomiast *Semple 2023* do kategorii IB, a na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że charakteryzują się one bardzo niską jakością.

W związku z faktem, iż w odnalezionych przeglądach przeszukiwanie baz zakończono nie później niż w czerwcu 2021 r., należy podkreślić, że mogą one nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Celem przeglądu systematycznego *Gupta 2017* było podsumowanie dostępnych informacji dotyczących klinicznych i metabolicznych cech lipodystrofii niezwiązanej z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w populacji pediatrycznej. Niniejszy przegląd stanowi zbiorczą analizę informacji dotyczących lipodystrofii występującej u dzieci. Przedstawiono w nim główne i dodatkowe cechy kliniczne różnych postaci lipodystrofii, omówiono związek wyników metabolicznych z różnymi interwencjami, w tym z metreleptyną, oraz dane dotyczące śmiertelności chorych. Informacje zawarte w *Gupta 2017* reprezentują doświadczenia z dużych ośrodków dysponujących specjalistyczną wiedzą w zakresie rozpoznawania i leczenia lipodystrofii, ale także pojedyncze przypadki z małych ośrodków, w tym także z krajów słabiej rozwiniętych pod względem zasobów medycznych i ekonomicznych.

Celem przeglądu systematycznego *Semple 2023* była ocena leczenia insulinooporności o ciężkim nasileniu o znanej etiologii monogenowej, w tym uogólnionej i częściowej lipodystrofii oraz zaburzeń genetycznych receptora insuliny. Wyniki przeglądu *Semple 2023* wykazały, iż leczenie metreleptyną wiązało się z poprawą kontroli metabolicznej w lipodystrofii, w tym skutkowało redukcją stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c), trójglicerydów i wskaźnika masy ciała (BMI). Podczas leczenia metreleptyną zgłoszono tylko jedno zdarzenie niepożądane (hipoglikemię).

Celem przeglądu systematycznego *Rodríguez 2014* była ocena skuteczności terapii zastępczej leptyną u chorych z zespołami lipodystrofii. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy

wykazały istotne statystycznie obniżenie stężenia glukozy na czczo, HbA1c, trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i AspAT oraz zmniejszenie objętości wątroby. Autorzy przeglądu wskazali, że korzyści ze stosowania metreleptyny mogą być większe u chorych z uogólnionymi postaciami LD oraz u chorych z bardziej nasilonymi wyjściowo zaburzeniami metabolicznymi. Wnioski te należy jednak interpretować ostrożnie, ponieważ porównania pomiędzy podtypami LD były oparte na małych i heterogenicznych grupach.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.6 i 7.7.

3.6.2. Badania pierwotne

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 18 publikacji dotyczących badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Odnaleziono publikację *Cook 2021a*, w której przedstawiono porównanie leczenia metreleptyny (MET) ze stosowaniem terapii wspomagającej (BSC), obejmującą:

- chorych z GLD i PLD, którzy otrzymywali MET na podstawie danych uzyskanych z dokumentacji medycznej 105 chorych włączonych do jednoramiennego badania składającego się z etapu pilotażowego (*NIH 991265*) i etapu głównego (*NIH 20010769*) przeprowadzonego w *US National Institutes of Health* w latach 2000 – 2014 oraz z dokumentacji 7 innych chorych, którzy spełnili kryteria kwalifikacji do obu badań, ale zostali włączeni do nierandomizowanego badania z grupami równoległymi w celu oceny krótkoterminowych skutków przyjmowania lub odstawienia metreleptyny (*NCT01778556*);
- chorych z GLD i PLD, którzy nigdy nie otrzymywali MET, pochodzących z badania naturalnego przebiegu lipodystrofii opartego na dokumentacji medycznej 230 chorych (publikacja *Akinci 2019*).

W analizie porównawczej autorzy publikacji zastosowali odpowiednie metody dopasowania chorych leczonych i nieleczonych MET. Metody te uwzględniały prawdopodobieństwo, że w badaniach klinicznych MET uczestniczyli chorzy z cięższą lub bardziej zaawansowaną postacią lipodystrofii (LD) niż w badaniach naturalnego przebiegu LD ze względu na zastosowane kryteria włączenia do badań klinicznych. Szczegółowe informacje na temat zastosowanych metod dopasowania chorych przedstawiono w załączniku 7.8.5.

W analizie przedstawiono również jednoramienne badanie *991265/20010769* składające się z etapu pilotażowego (badanie *NIH 991265*) oraz etapu głównego (badanie *NIH 20010769*). Wyniki dla chorych na lipodystrofię uogólnioną przedstawiono w publikacji *Brown 2018*, a dla chorych na lipodystrofię częściową w publikacji *Oral 2019*.

Dodatkowo w ramach uzupełnienia danych zdecydowano się przedstawić wyniki z badania *Akinci 2019*, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego raportu, jednak stanowi cenne źródło danych umożliwiające odniesienie uzyskanych w wyniku terapii MET efektów zdrowotnych do braku leczenia. Z badania tego pochodziła jednak kohorta chorych stosujących BSC przedstawiona w publikacji *Cook 2021a*. Wyniki badania *Akinci 2019* przedstawione zostały w załączniku 7.1.

Wszystkie pozostałe badania włączone do analizy były badaniami jednoramiennymi. Publikacje *Brown 2017*, *Javor 2005, Javor 2005a, Simha 2012, Lee 2019, Vatier 2016*, *Vieira 2022* oraz *Brush 2024* dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa metreleptyny stosowanej u chorych z rozpoznaniem lipodystrofii niezwiązanej z wirusem HIV. Badania *Alfadhel 2026*, *Ebihara 2025* oraz *Akinci 2021a* dotyczyły odpowiednio: oceny rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metreleptyny u chorych z CGL w populacji z Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej, długookresowej oceny bezpieczeństwa stosowania MET w lipodystrofii po wprowadzeniu jej do obrotu w Japonii oraz oceny czy terapia leptyną mogłaby przynieść poprawę w przypadku niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby. Natomiast badanie *FHA101 (Ajluni 2016)* prowadzono w ramach programu rozszerzonego dostępu i dotyczyło populacji chorych z rozpoznaniem PLD (N=23).

Publikacja *Brown 2017* dotyczyła leczenia lipodystrofii z wykorzystaniem metreleptyny w populacji pediatrycznej, publikacje *Javor 2005 oraz Javor 2005a* obejmowały odpowiednio populacje chorych z rozpoznaniem uogólnionej wrodzonej LD oraz z rozpoznaniem ciężkich postaci LD [wrodzona uogólniona lipodystrofia (CGL), nabyta uogólniona lipodystrofia (AGL), rodzinna częściowa lipodystrofia (FPLD)]. Badanie *Simha 2012* dotyczyło stosowania metreleptyny u chorych z cechami klinicznymi zgodnymi z rozpoznaniem FPLD. W publikacji *Lee 2019* oceniano skuteczność MET w odniesieniu do powikłań LD w funkcjonowaniu nerek, a w publikacji *Vatier 2016* w odniesieniu do nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby. W badaniu *Vieira 2022* analizowano natomiast, czy zastosowanie MET wpływa na wyniki depresji w skali Becka u chorych z lipodystrofią i współwystępującymi zaburzeniami

depresyjnymi. Z kolei celem badania *Brush 2024* było określenie, czy rozpoczęcie leczenia MET przed wstąpieniem powikłań LD wpływa na długoterminowe wyniki leczenia chorych.

Do badań *Alfadhel 2026*, *Ebihara 2025* oraz *Akinci 2021a* włączono odpowiednio chorych z wrodzoną GLD (N=38), chorych z LD (N=48, zarówno GLD, jak i PLD) oraz chorych z nabytą lub dziedziczną PLD (N=22).

Ponadto w analizie przedstawiono wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej *Mosbah 2022*. W badaniu tym uwzględniono dane wszystkich chorych (N=47) na lipodystrofię leczonych MET we Francji w latach 2009 – 2020.

Odnalezione badania pierwotne miały różne okresy obserwacji: od 6 do 61 miesięcy. Obok leczenia MET chorzy otrzymywali leczenie wspomagające w postaci leków przeciwcukrzycowych oraz hipolipemizujących.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.8.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (MET)	Komparator
991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019)	Eksperymentalne, jednoramienne, długookresowe, otwarte	Skala NICE: 7/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku)	2000–2014 r.	Chorzy z rozpoznaniem uogólnionej lub częściowej LD.	Grupa badana: GLD N= 66 (publikacja *Brown 2018*) PLD N=41 (publikacja *Oral 2019*) Grupa kontrolna: n/d.	Badanie pilotażowe: • dawkowanie zależne od masy ciała (w zależności od płci i wieku); • dawka początkowa metreleptyny: 0,02 mg/kg/dobę (kobiety ≥18 lat), 0,015 mg/kg/dobę (kobiety <18 lat) i 0,01 mg/kg/dobę – mężczyźni (dawka początkowa stanowiła 50% dawki docelowej); • całkowita dawka dobowa została podzielona na dawki poranne i wieczorne; • zwiększenie dawki nastąpiło w 2. miesiącu (100% docelowej dawki) i 3.–4. miesiącu (200% docelowej dawki); Badanie główne:	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (MET)	Komparator
						• dawkowanie zależne od masy ciała (w zależności od płci i wieku); • na początku badania dawka początkowa taka sama jak w badaniu pilotażowym, następnie zmodyfikowana do 0,08-0,10 mg/kg/dobę (kobiety ≥5 lat), 0,06 mg/kg/dobę (kobiety <5 lat i mężczyźni); • dawka dobowa podawana raz dziennie lub podzielona na 2 dawki; • dawkę dostosowywano na podstawie odpowiedzi klinicznej i oceny lekarza.	
						Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie leków przeciwcukrzycowych oraz obniżających stężenie lipidów.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (MET)	Komparator
Akinci 2019	Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe	Nieinterwencyjne badanie epidemiologiczne naturalnego przebiegu lipodystrofii	Dane z dokumentacji medycznej pozyskiwano w okresie 6 marca 2017- 20 marca 2018 r, średni czas obserwacji wyniósł 26,2 + 7,6[6] lat	Chorzy z rozpoznaniem GLD lub PLD niezwiązanym z HIV.	Grupa badana: N= 230: • GLD N=81; • PLD N=149; Grupa kontrolna: n/d.	Badanie naturalnego przebiegu lipodystrofii u chorych nieleczonych MET, stosujących jedynie BSC	n/d
Brown 2017	Prospektywne, jednoramienne, otwarte badanie obejmujące chorych pediatrycznych uczestniczących w badaniu *991265/20010769* oraz w badaniach *NCT01778556*, *NCT02262832* i *NCT02262806*	Skala NICE: 7/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku);	12 miesięcy[7]	Chorzy z rozpoznaniem LD niezwiązanym z HIV.	Grupa badana: N= 53: • dzieci ≤12 r.ż. N=19; • młodzież (>12 i <18 r.ż.) N=34; Grupa kontrolna: n/d.	Metreleptynę podawano w domu we wstrzyknięciu podskórnym raz lub dwa razy na dobę w dawce od 0,04 do 0,19 mg/kg/d przy uwzględnieniu masy ciała, wieku i płci. Dawki zwiększano na podstawie odpowiedzi chorego.	n/d
						Leczenie wspomagające: w pierwszym roku stosowania metreleptyny nie zwiększano dawek jednocześnie podawanych leków wspomagających ani nie rozpoczynano przyjmowania nowych leków, chociaż dawki	

[6] Wyodrębniono dane z okresu obserwacji (tj. stan wyjściowy plus okres obserwacji) dla każdego chorego. Średni (SD) czas trwania okresu wyjściowego wynosił 26,2 lat (18,4) w całej badanej kohorcie, 12,3 lat (13,7) w podgrupie GLD i 33,7 lat (16,1) w podgrupie PLD. Średni czas obserwacji wyniósł 7,6 lat (7,9) w całej kohorcie, 9,5 roku (8,1) w podgrupie GLD i 6,5 roku (7,6) w podgrupie PLD

[7]Dane przedstawione w publikacji dotyczyły wszystkich chorych leczonych metreleptyną na dzień 1 lipca 2015 r., którzy w momencie rozpoczęcia leczenia mieli <18 lat i dla których, dostępne były zarówno dane wyjściowe, jak i dane z 1 roku. Jeden rok zdefiniowano jako wizytę najbliższą 12 miesięcy od rozpoczęcia podawania metreleptyny (zakres od 6 do 18 miesięcy).

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (MET)	Komparator
						można było zmniejszyć lub odstawić leki. Po 1 roku zmiany w stosowanych jednocześnie lekach były dozwolone według uznania lekarza prowadzącego.	
Brush 2024	Badanie prospektywne, otwarte, eksperymentalne obejmujące chorych z badań *NCT00025883, NCT01778556* i/lub *NCT02262832*	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	do 120 miesięcy, mediana (IQR): 72 (24; 108) mies.	Chorzy z rozpoznaniem PLD	Grupa badana: N= 63; Grupa kontrolna: n/d.	Metreleptyna w postaci podskórnej raz lub dwa razy dziennie w dawkach: 0,04 – 0,21 mg/kg/dzień, przy czym mediana dawki wynosiła 0,10 mg/kg/dzień. Dawki dostosowano u każdego chorego na podstawie masy ciała, skuteczności oraz występujących działań niepożądanych.	n/d
Cook 2021a	Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe	Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	Dane z dokumentacji medycznej pozyskiwano w okresie 2017-2018 r.	Chorzy z rozpoznaniem LD (GLD lub PLD) niezwiązanym z HIV, leczeni i nieleczeni MET.	Grupa badana: N= 103: • GLD N=62; • PLD N=41; Grupa kontrolna: 103.	Metreleptyna	BSC
						Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie leków związanych z chorobami towarzyszącymi LD. W momencie rozpoczęcie stosowania MET: • 80 (77,7%) stosowało egzogenną insulinę w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub w monoterapii; • 12 (11,7%) chorych stosowało doustne leki przeciwcukrzycowe w monoterapii;	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (MET)	Komparator
						• 62 (60,2%) chorych stosowało leki hipolipemizujące; Wśród chorych nieleczonych MET dane dotyczące stosowanego leczenia wspomagającego dostępne były tylko dla 89 (38,7%) z 230 chorych. Dane były więc niewystraczające, aby przeprowadzić dalsze analizy.	
Javor 2005	Eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte, długookresowe	Skala NICE: 6/8 (brak kryteriów wykluczenia, badanie prowadzone w 1 ośrodku)	12 miesięcy	Chorzy z rozpoznaniem uogólnionej LD wrodzonej lub nabytej.	Grupa badana: N= 15; Grupa kontrolna: n/d.	MET podawana samodzielnie przez chorych w podskórnej iniekcji dwa razy dziennie. Dawkę zwiększano w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia do momentu osiągnięcia pełnej dawki. Standardowa dawka wynosiła 0,06-0,08 mg/kg/dobę dla kobiet i 0,04 mg/kg/dobę dla mężczyzn.	n/d
						Leczenie wspomagające: na początku badania chorzy otrzymywali intensywne konwencjonalne leczenie cukrzycy i dyslipidemii. Dawki leków były następnie zmniejszane lub całkowicie odstawiane, jeśli było to wskazane.	
Javor 2005a	Eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte	Skala NICE: 6/8 (brak kryteriów wykluczenia, badanie prowadzone	6,6 miesięcy (średnia)	Chorzy z rozpoznaniem ciężkich postaci	Grupa badana: N= 10; Grupa kontrolna: n/d.	MET była podawana samodzielnie przez chorych w postaci podskórnej iniekcji dwa razy na dobę.	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (MET)	Komparator
		w jednym ośrodku)		LD (CGL, AGL, FPLD).		**Leczenie wspomagające:** dozwolone było stosowanie leków przeciwcukrzycowych i obniżających stężenie lipidów. W trakcie badania dawki leków były zmniejszane lub całkowicie odstawiane, jeśli było to wskazane.	
Lee 2019	Prospektywne, jednoramienne, otwarte badanie obejmujące chorych uczestniczących w badaniu *991265/20010769* oraz w badaniu *NCT01778556*	Skala NICE: 6/8 (brak opisu utraty chorych z badania, badanie prowadzone w jednym ośrodku)	24 miesiące (zakres 18; 33) miesięcy)	Chorzy z rozpoznaniem LD niezwiązanym z HIV.	Grupa badana: N= 115: • GLD N=73; • PLD N=42; Grupa kontrolna: n/d.	Metreleptynę podawano raz lub dwa razy dziennie, dawkowanie dostosowywano do masy ciała, płci i wieku. Dawki metreleptyny zwiększano na postawie odpowiedzi na leczenie według uznania lekarza prowadzącego.	n/d
						Leczenie wspomagające: przez pierwszy rok dawki leków przeciwcukrzycowych i obniżających stężenie lipidów były zmniejszane lub leki były odstawiane, jeśli było to klinicznie wskazane (np. w przypadku hipoglikemii). Po pierwszym roku stosowania metreleptyny dawki leków przeciwcukrzycowych i leków hipolipemizujących były zwiększane lub zmniejszane zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Zmiany w dawkach innych leków (np. antagonistach układu renina-angiotensyna) nie były ograniczone protokołem badania.	
Mosbah 2022	Badanie kohortowe, obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)	Skala NICE: 6/8 (nie sprecyzowano kryteriów wyłączenia, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	Okres obserwacji: ≥15 miesięcy leczenia	Chorzy z rozpoznaniem LD niezwiązanym z HIV.	Grupa badana: N= 47: • GLD N=28; • PLD N=19; Grupa kontrolna: n/d.	Interwencja badana: MET podawana codziennie w postaci wstrzyknięcia podskórnego, dawkę dostosowywano na podstawie odpowiedzi i tolerancji chorych zgodnie z zaleceniami.	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (MET)	Komparator
						Mediana (zakres) czasu trwania leczenia MET w populacji ogółem, GLD i PLD, wynosiła odpowiednio: 31,7 mies. (14,2; 76,0), GLD 27,1 mies. (9,1; 69,8) i PLD 53,8 mies. (18,5; 85,0).	
Safar Zadeh 2013	Eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte	Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak informacji, że chorych włączano kolejno)	25,8 miesięcy	Chorzy z wrodzoną uogólnioną lipodystrofią (CGL), rodzinną częściową lipodystrofią (FPL) i nabytą uogólnioną lipodystrofią (AGL).	Grupa badana: N= 27: Grupa kontrolna: n/d.	Wszyscy chorzy otrzymywali metreleptynę w sposób ciągły (samodzielne podanie podskórnie) w 1–2 dawkach na dobę. Dawkę MET obliczono na podstawie masy ciała i mieściła się ona w zakresie 0,06–0,24 mg/kg/dobę, Następnie dawkę dostosowano w celu uzyskania kontroli metabolicznej.	n/d
						Leczenie wspomagające: dawki leków przeciwcukrzycowych i obniżających stężenie lipidów dostosowano zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	
Simha 2012	Obserwacyjne, otwarte z grupami równoległymi	Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno)	6 miesięcy	Chorzy z cechami klinicznymi zgodnymi z rozpoznaniem FPLD.	Grupa badana: N= 24: Grupa kontrolna: n/d.	Metreleptynę podawano w dawce 0,08 mg/kg/dobę we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę	n/d
						Leczenie wspomagające: insulina, statyny, fibraty, olej rybi.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (MET)	Komparator
Vatier 2016	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	Skala NICE: 7/8 (badanie prowadzono w jednym ośrodku)	12 miesięcy	Chorzy z rozpoznaniem LD niezwiązanym z HIV.	Grupa badana: N= 16; Grupa kontrolna: n/d.	Metreleptyna podawana samodzielnie w jednym wstrzyknięciu podskórnym raz dziennie w początkowej dawce 0,02 mg/kg (miesiąc 0) zwiększonej do 0,08 mg/kg po 1 miesiącu, stabilnej przez co najmniej 6 tygodni. Co 3 miesiące dopasowywano dawkę metreleptyny i innych leków na podstawie tolerancji i skuteczności. Średnia dobowa dawka metreleptyny ± SE po 1 roku (12. miesiąc) wynosiła 0,10 mg/kg ± 0,02.	n/d
						Leczenie wspomagające: leki przeciwcukrzycowe, leki obniżające stężenie lipidów.	
Vieira 2022	Badanie pomocnicze (ang. *ancilliary*) obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne	Skala NICE: 5/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak informacji o włączaniu chorych kolejno, brak podziału chorych na podgrupy)	około 52 tygodnie	Chorzy z rozpoznaniem PLD	Grupa badana: N= 10 Grupa kontrolna: n/d.	**Interwencja badana:** metreleptyna podawana podskórnie. Dawkowanie przeprowadzono zgodnie z zaleceniami producenta. Zalecenia uległy niewielkim zmianom w trakcie badania. Metreleptynę podawano podskórnie w dawkach dobowych zamierających się w zakresie od 2,5 do 7,8 mg. Dawka dla 10., 11. i 12. chorego wynosiła 5 mg/dobę, niezależnie od masy ciała.	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (MET)	Komparator
						Leczenie wspomagające: chorzy nie otrzymywali leków przeciwdepresyjnych w czasie rozpoczęcia leczenia oraz w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia metreleptyną. Żaden z chorych nie korzystał z psychoterapii z powodu depresji (1 chory odbył pojedynczą wizytę psychologiczną z powodu zaburzeń adaptacyjnych w pierwszym tygodniu leczenia).	
Alfadhel 2026	Badanie kohortowe, obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe, RWE	Skala NICE: 6/8 (nie sprecyzowano kryteriów wyłączenia, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	krótki: 6±2 mies., długi: 2±1 lat po podaniu MET	Chorzy z rozpoznaniem wrodzonej GLD	Grupa badana: N= 38 Grupa kontrolna: n/d.	**Interwencja badana:** metreleptyna Mediana (IQR) czasu ekspozycji na metreleptynę wyniosła 25 (12; 48) mies. Średnia (SD) dawka metreleptyny wynosiła 0,07 (0,02) mg/kg/dobę w momencie rozpoczęcia leczenia, 0,10 (0,10) mg/kg/dobę podczas wizyty kontrolnej po 6 mies. oraz 0,11 (0,04) mg/kg/dobę podczas ostatniej wizyty kontrolnej.	n/d
						Leczenie wspomagające: chorzy przyjmowali na stałe leki przeciwcukrzycowe, obniżające stężenie lipidów oraz obniżające ciśnienie.	
Ebihara 2025	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, typu *postmarketing surveillance*	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	średnia 4,3 lat dla populacji do oceny bezpieczeństwa	Chorzy z rozpoznaniem LD	Grupa badana: N= 48 Grupa kontrolna: n/d.	**Interwencja badana:** metreleptyna podawana codziennie w postaci wstrzyknięcia podskórnego, w dawce początkowej wynoszącej: • 0,03 mg/kg dla kobiet w wieku <18 lat;	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (MET)	Komparator
						• 0,04 mg/kg dla kobiet w wieku ≥18 lat; • 0,02 mg/kg dla mężczyzn. Dawki te można było zwiększać w czasie około 1 mies. do dawek podtrzymujących podawanych raz dziennie	
						Leczenie wspomagające: chorzy przyjmowali leki przeciwcukrzycowe oraz obniżające stężenie lipidów.	
Akinci 2021a	Badanie kohortowe, prospektywne, jednoramienne, otwarte	Skala NICE: 6/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	1 rok	Chorzy z rozpoznaniem nabytej lub dziedzicznej PLD	Grupa badana: N= 22 Grupa kontrolna: n/d.	**Interwencja badana:** metreleptyna w dawce początkowej 2,5 mg dziennie u mężczyzn i 5 mg u kobiet stosowana podskórnie. Średnia (SD) dawka MET stosowana na 1 chorego w całym badaniu wyniosła 7,04 (1,99) mg/dobę. Maksymalna dawka wynosiła 10 mg/dobę.	n/d
						Leczenie wspomagające: starano się, aby terapia metaboliczna pozostawała stabilna, z wyjątkiem zmniejszania dawek leków obniżających stężenie glukozy w celu uniknięcia hipoglikemii. W kilku przypadkach odnotowano niewielkie zwiększenie dawek leków obniżających stężenie glukozy. U niektórych chorych rozpoczęto dodatkowe terapie związane z chorobami współistniejącymi, np. u jednego chorego stwierdzono chorobę	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (MET)	Komparator
						wieńcową, co wymagało rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego.	
FHA101 (Ajluni 2016)	Badanie jednoramienne, otwarte, długoterminowe, wieloośrodkowe, prowadzone w ramach programu rozszerzonego dostępu	Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)	do 12 miesięcy; ze względu na trwający charakter programu nie wszyscy chorzy osiągnęli 12. miesiąc przed odcięciem danych w marcu 2012 r.	Chorzy z rozpoznaniem nabytej lub dziedzicznej PLD	Grupa badana: N= 23 Grupa kontrolna: n/d.	**Interwencja badana:** metreleptyna w podaniu podskórnym w dawce 0,02 mg/kg dwa razy dziennie przez 1 tydz., a następnie w dawce 0,04 mg/kg dwa razy dziennie przez drugi tydzień. W przypadku braku poprawy parametrów metabolicznych dopuszczano zwiększanie dawki do 0,08 mg/kg dwa razy dziennie, a w przypadku problemów z tolerancją dopuszczano zmniejszenie dawki docelowej.	n/d
						Leczenie wspomagające: chorzy kontynuowali równoczesne przyjmowanie leków obniżających stężenie glukozy i lipidów po wizycie początkowej, a dalsze dostosowania dawek były dozwolone według uznania lekarza prowadzącego.	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu *NIH 991265/20010769* były: rzeczywista zmiana stężenia HbA1c w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej oraz procentowa zmiana stężenia trójglicerydów (TG) na czczo w 12. miesiącu względem wartości początkowej.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe w badaniu *NIH 991265/20010769* obejmowały odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowe wartości parametrów laboratoryjnych:

- ≥1% redukcję HbA1c lub ≥30% redukcję TG w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej;
- ≥1,5% redukcję HbA1c lub ≥35% redukcję TG w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej;
- ≥2% redukcję HbA1c lub ≥40% redukcję TG w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej;
- rzeczywistą i procentową zmianę stężenia glukozy na czczo w surowicy w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność[8]				
Czas do wystąpienia zgonu	*Cook 2021a*	W badaniu oceniano czas do wystąpienia zgonu oszacowany metodą Kaplana-Meiera. średni wpływ leczenia MET na śmiertelność oszacowano, porównując wynik między kohortą chorych leczonych metreleptyną i dopasowanymi chorymi stosującymi tylko BSC. Analiza dotycząca przeżycia z wykorzystaniem krzywych Kaplana-Meiera została wykorzystana do oszacowania średniego czasu od rozpoczęcia leczenia u chorych leczonych metreleptyną oraz od daty indeksowania dla dopasowanych nieleczonych chorych do zgonu.	Im dłuższy czas do wystąpienia zgonu, tym wyższa skuteczność leczenia.	Czas do wystąpienia zgonu oraz ryzyko zgonu stanowią istotny klinicznie punkt końcowy.
Ryzyko zgonu	*Cook 2021a*	W badaniu oceniano ryzyko zgonu oszacowane za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a.	Im niższe ryzyko wystąpienia zgonu, tym wyższa skuteczność leczenia.	
Zmiana stężenia HbA1c	*NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019)*	Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *NIH 991265/20010769* była rzeczywista zmiana stężenia HbA1c w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej oraz średnie stężenie HbA1c po 12 miesiącach leczenia.	Im niższe stężenie HbA1c, tym skuteczniejsze leczenie.	Stężenie HbA1c to wskaźnik wyrównania cukrzycy. Jego wartość odzwierciedla stężenia glukozy we krwi z ostatnich 3 miesięcy. Stężenie HbA1c jest najlepszym wskaźnikiem oceny długoterminowej kontroli glikemii. Punkty końcowe dotyczące oceny HbA1c traktowane są jako

[8] W badaniu *Simha 2012* próbki krwi na czczo pobierano przez 3 kolejne dni podczas oceny szpitalnej, do analizy wykorzystano średnią z trzech pomiarów. W badaniu *Lee 2019* próbki krwi pobrano po 8-12-godzinnym poście

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Brown 2017, Javor 2005, Javor 2005a, Lee 2019, Mosbah 2022, Safar Zadeh 2013, Simha 2012, Vatier 2016, Brush 2024, Akinci 2021a, Ebihara 2025, Alfadhel 2026, FHA101 (Ajluni 2016)	Oceniano średnią wartość HbA1c na końcu badania względem wartości początkowej. Pomiar stężenia HbA1c odbywał się przy użyciu standardowych technik. Stężenie HbA1c mierzono za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej. W badaniu *Vatier 2016* korzystny wpływ metreleptyny na kontrolę glikemii zdefiniowano jako 0,5-punktowa redukcja stężenia HbA1c lub stabilność HbA1c ze spadkiem o >50% całkowitej dobowej dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych lub odstawieniem jednej klasy leków przeciwcukrzycowych, między początkiem badania, a 12. miesiącem. W badaniu *Mosbah 2022* i *Alfadhel 2026* wartość stężenia HbA1c ≥6,5% (≥48 mmol/mol) zdefiniowano, jako występowanie cukrzycy. W badaniu *Brush 2024* próbki były pobierane po 8-12 godz. na czczo. W badaniu oceniono odsetek chorych w grupach wczesnego i późnego leczenia, którzy osiągnęli oraz utrzymywali stężenie HbA1c<7%. Wyniki oceniono na początku badania (do 3 tygodni przed podaniem MET), po 6 (zakres: 3; 9) mies., po 12 (zakres: 9; 18) mies., a następnie cyklicznie co 12 mies. do momentu utraty obserwacji, zaprzestania podawania MET lub zgonu chorego. W badaniu *Akinci 2021a* oceniano średnią wartość HbA1c na końcu badania względem wartości początkowej oraz średnią wartość w 12 mies. W badaniu *Alfadhel 2026* wartości parametrów metabolicznych pozyskano retrospektywnie dla trzech punktów czasowych: wizyty początkowej (tj. ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia MET), okresu po 6±2 miesiącach leczenia oraz ostatniej wizyty podczas stosowania MET. Pomiary wykonywano w poszczególnych ośrodkach z wykorzystaniem		surogaty, jednak większość badań klinicznych u chorych na cukrzycę przedstawia wyniki dla tych punktów, a nie punktów końcowych istotnych klinicznie. Według zaleceń EMA oznaczenie stężenia HbA1c jest zaakceptowanym wskaźnikiem całkowitej, długoterminowej kontroli stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2020 r. ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c powinien wynosić ≤7%. Wyniki pierwotnych badań klinicznych oraz metaanaliz wskazują na istnienie zależności między poprawą stężenia HbA1c i zmianą wartości dla punktów końcowych istotnych dla chorego, zwłaszcza w odniesieniu do częstości występowania powikłań naczyniowych [EMA 2012, PTD 2020]. Zmiana stężenia HbA1c o 0,5% uważana jest za istotną klinicznie [Lenters-Westra 2014]. W analizach odpowiedzi jako dolną granicę przyjęto obniżenie stężenia HbA1c o co najmniej 1%. Ze względu na wyraźną korelację między powikłaniami cukrzycy a HbA1c, obniżenie stężenia HbA1c o co najmniej 1% można uznać za klinicznie istotną dolną granicę w populacji chorych na LD [ZIN 2019].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		standaryzowanych metod i przy zachowaniu odpowiedniej kontroli jakości. W badaniu *Ebihara 2025* oceniono średnie wartości w danym punkcie czasowym oraz średnią procentową zmianę wyniku względem wartości początkowej. Jako punkty czasowe obserwacji ustalono 2., 4., 6. i 12. miesiąc, a następnie raz w roku, aż do momentu zaprzestania leczenia lub ostatniej wizyty w lipcu 2022 r. Dla każdego punktu czasowego zebrano wyniki badań HbA1c. Pobieranie krwi nie było ograniczone do próbek pobieranych na czczo. Lekarze byli zobowiązani zgłaszać zajście chorej w ciążę lub rozpoczęcie przez nią karmienia piersią. W badaniu *FHA101 (Ajluni 2016)* oceniano średnią wartość HbA1c na końcu badania względem wartości początkowej oraz średnią wartość w 12 mies.		
Zmiana stężenia trójglicerydów na czczo	*NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019)*	Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *NIH 991265/20010769* była procentowa zmiana stężenia TG na czczo w 12. miesiącu względem wartości początkowej oraz średnie stężenie TG po 12 miesiącach leczenia.	Im niższe stężenie trójglicerydów na czczo, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie zdefiniowano i nie zwalidowano żadnych wyraźnych minimalnych klinicznie istotnych różnic (MCID) dla TG surowicy na czczo. Według EMA parametry związane m.in. z poziomem lipidów powinny podlegać ocenie u chorych na cukrzycę, gdyż mogą one służyć ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [EMA 2012]. Wzrost trójglicerydów może prowadzić do wystąpienia miażdżycy tętnic [Vergès 2009]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie. W przypadku stężenia TG w surowicy na czczo w analizach odpowiedzi zastosowano redukcję o co najmniej 30% [ZIN 2019].
	Brown 2017, Javor 2005, Javor 2005a, Lee 2019, Mosbah 2022, Safar Zadeh 2013, Simha 2012, Vatier 2016, Brush 2024, Akinci 2021a, Ebihara 2025, Alfadhel 2026, FHA101 (Ajluni 2016)	Oceniano średnią wartość trójglicerydów na czczo na końcu badania względem wartości początkowej. Pomiar poziomu trójglicerydów odbywał się przy użyciu standardowych technik. W badaniu *Simha 2012* zmiana stężenia trójglicerydów na czczo była pierwszorzędowym punktem końcowym. W badaniu *Mosbah 2022* stężenie trójglicerydów w surowicy ≥1,7 mmol/l zdefiniowano jako dyslipidemię. W badaniu *Brush 2024* próbki były pobierane po 8-12 godz. na czczo. W badaniu oceniono odsetek chorych w grupach wczesnego i późnego leczenia, którzy osiągnęli oraz utrzymywali stężenie trójglicerydów		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<150 mg/dl. Wyniki oceniono na początku badania (do 3 tygodni przed podaniem MET), po 6 (zakres: 3; 9) mies., po 12 (zakres: 9; 18) mies., a następnie cyklicznie co 12 mies. do momentu utraty obserwacji, zaprzestania podawania MET lub zgonu chorego. W badaniu *Alfadhel 2026* dane zebrano na początku badania (tj. podczas ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia MET), po 6±2 mies. oraz podczas ostatniej wizyty w trakcie terapii MET. Pomiary przeprowadzono w każdym z uczestniczących ośrodków medycznych przy użyciu standardowych metod i z zachowaniem odpowiedniej kontroli jakości. W badaniu *Alfadhel 2026* stężenie TG ≥1,69 mmol/l (≥150 mg/dl) zdefiniowano jako hipertrójglicerydemię. W badaniu *Akinci 2021a* oceniano średnią wartość TG na końcu badania względem wartości początkowej oraz średnią wartość w 12 mies. W badaniu *Ebihara 2025* oceniono średnie wartości w danym punkcie czasowym oraz średnią procentową zmianę wyniku względem wartości początkowej. Jako punkty czasowe obserwacji ustalono 2., 4., 6. i 12. miesiąc, a następnie raz w roku, aż do momentu zaprzestania leczenia lub ostatniej wizyty w lipcu 2022 r. Dla każdego punktu czasowego zebrano wyniki badań TG. Pobieranie krwi nie było ograniczone do próbek pobieranych na czczo. Lekarze byli zobowiązani zgłaszać zajście chorej w ciążę lub rozpoczęcie przez nią karmienia piersią. W badaniu *FHA101 (Ajluni 2016)* oceniano średnią wartość TG na końcu badania względem wartości początkowej oraz średnią wartość w 12 mies.		
Docelowe wartości parametrów laboratoryjnych	*NIH 991265/20010769*	Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe w badaniu *NIH 991265/20010769* obejmowały odsetek chorych,	Im wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli docelowe wartości parametrów	Informacje na temat istotności klinicznej zmiany stężenia HbA1c i TG przedstawiono powyżej.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	(Brown 2018, Oral 2019)	którzy osiągnęli docelowe wartości parametrów laboratoryjnych: • ≥1% redukcję HbA1c lub ≥30% redukcję TG w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej; • ≥1,5% redukcję HbA1c lub ≥35% redukcję TG w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej; • ≥2% redukcję HbA1c lub ≥40% redukcję TG w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej.	laboratoryjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	
Zmiana poziomu glukozy w osoczu (FPG) na czczo	*NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019)*	Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe w badaniu *NIH 991265/20010769* obejmowały rzeczywistą i procentową zmianę stężenia glukozy na czczo w surowicy w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej oraz średnie stężenie FPG po 12 miesiącach leczenia.	Im niższe stężenie FPG, tym skuteczniejsze leczenie.	Punkty końcowe dotyczące oceny FPG traktowane są jako surogaty, jednak większość badań klinicznych u chorych na cukrzycę przedstawia wyniki dla tych punktów. Zasadność oceny FPG w przypadku kontroli metabolicznej w cukrzycy jest dobrze udokumentowana i w opinii EMA powinna stanowić drugorzędowy punkt końcowy [EMA 2012]. Według PTD prawidłowa glikemia na czczo powinna mieścić się w zakresie 70-99 mg/dl [PTD 2020]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	Brown 2017, Javor 2005, Javor 2005a, Lee 2019, Safar Zadeh 2013, Simha 2012, Vatier 2016, Akinci 2021a, Alfadhel 2026, FHA101 (Ajluni 2016)	Oceniano średnie stężenie FPG na końcu badania względem wartości początkowej. Stężenie glukozy w surowicy na czczo oznaczono standardowymi metodami. W badaniu *Alfadhel 2026* dane zebrano na początku badania (tj. podczas ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia MET), po 6±2 mies. oraz podczas ostatniej wizyty w trakcie terapii MET. Pomiary przeprowadzono w każdym z uczestniczących ośrodków medycznych przy użyciu standardowych metod i z zachowaniem odpowiedniej kontroli jakości. Jako GGN dla FPG ustalono wynik ≥70 mmol/l. W badaniu *Akinci 2021a* oceniano średnią wartość FPG na końcu badania względem wartości początkowej oraz średnią wartość w 12 mies.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu *FHA101 (Ajluni 2016)* oceniano średnią wartość FGP na końcu badania względem wartości początkowej oraz średnią wartość w 12 mies.		
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego	*NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019)*	W badaniu *NIH 991265/20010769* oceniano rzeczywistą i procentową zmianę stężenia cholesterolu całkowitego w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej oraz średnie stężenie cholesterolu całkowitego po 12 miesiącach leczenia.	Im niższe stężenie cholesterolu całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	Według EMA parametry związane m.in. z poziomem lipidów powinny podlegać ocenie u chorych na cukrzycę, gdyż mogą one służyć ocenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [EMA 2012]. Wzrost cholesterolu LDL, przy równoczesnym spadku cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) może prowadzić do wystąpienia miażdżycy tętnic [Vergès 2009]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	Brown 2017, Javor 2005, Mosbah 2022, Simha 2012	Oceniano średnie stężenie cholesterolu całkowitego na końcu badania względem wartości początkowej. Stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy na czczo oznaczono standardowymi metodami.		
Zmiana stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL)	*NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019)*	W badaniu *NIH 991265/20010769* oceniano rzeczywistą i procentową zmianę stężenia cholesterolu LDL w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej oraz średnie stężenie cholesterolu LDL po 12 miesiącach leczenia.	Im niższe stężenie cholesterolu LDL, tym skuteczniejsze leczenie.	
	Brown 2017, Javor 2005, Mosbah 2022, Vatier 2016	Oceniano średnie stężenie cholesterolu LDL na końcu badania względem wartości początkowej. Stężenie cholesterolu LDL w surowicy na czczo oznaczono standardowymi metodami. W badaniu *Mosbah 2022* stężenie cholesterolu LDL ≥4,88 mmol/l zdefiniowano jako dyslipidemię.		
Zmiana stężenia cholesterolu HDL	*Brown 2017, Javor 2005, Mosbah 2022, Simha 2012, Vatier 2016*	Oceniano średnie stężenie cholesterolu HDL na końcu badania względem wartości początkowej. Stężenie cholesterolu HDL w surowicy na czczo oznaczono standardowymi metodami. W badaniu *Mosbah 2022* stężenie cholesterolu HDL ≤1,03 mmol/l (mężczyźni) lub ≤1,28 mmol/l (kobiety) zdefiniowano jako dyslipidemię.	Im wyższe stężenie cholesterolu LDL, tym skuteczniejsze leczenie.	
	NIH 991265/20010769	W badaniu *NIH 991265/20010769* oceniano zmianę stężenia AIAT w 12. miesiącu w stosunku do wartości	Im niższe stężenie AIAT, tym	Poziomy aminotransferaz różnią się w zależności od wieku i płci, dlatego

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana stężenia aminotransferazy alaninowej (AlAT)	*(Brown 2018, Oral 2019)*	początkowej oraz średnie stężenie AlAT po 12 miesiącach leczenia.	skuteczniejsze leczenie.	należy zachować ostrożność, w stosowaniu odpowiednich limitów referencyjnych [Giannini 2005].
	Brown 2017, Javor 2005a, Mosbah 2022, Safar Zadeh 2013, Simha 2012, Vatier 2016, Brush 2024, Akinci 2021a, Alfadhel 2026, FHA101 (Ajluni 2016)	Oceniano średnie stężenie AlAT na końcu badania względem wartości początkowej. Stężenie AlAT w surowicy na czczo oznaczono standardowymi metodami. W badaniu *Mosbah 2022* prawidłowe wartości stężenia AlAT zdefiniowano w zakresie 8-43 j.m./l/. W badaniu *Brush 2024* próbki były pobierane po 8-12 godz. na czczo. Wyniki oceniono na początku badania (do 3 tygodni przed podaniem MET), po 6 (zakres: 3; 9) mies., po 12 (zakres: 9; 18) mies., a następnie cyklicznie co 12 mies. do momentu utraty obserwacji, zaprzestania podawania MET lub zgonu chorego. W badaniu *Alfadhel 2026* dane zebrano na początku badania (tj. podczas ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia MET), po 6±2 mies. oraz podczas ostatniej wizyty w trakcie terapii MET. Pomiary przeprowadzono w każdym z uczestniczących ośrodków medycznych przy użyciu standardowych metod i z zachowaniem odpowiedniej kontroli jakości. Jako GGN dla AlAT ustalono wynik ≥40 j.m./l/. W badaniu *Akinci 2021a* oceniano średnią wartość AlAT na końcu badania względem wartości początkowej oraz średnią wartość w 12 mies. W badaniu *FHA101 (Ajluni 2016)* oceniano średnią wartość AlAT na końcu badania względem wartości początkowej oraz średnią wartość w 12 mies.		
Zmiana stężenia aminotransferazy asparaginowej (AspAT)	*NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019)*	W badaniu *NIH 991265/20010769* oceniano zmianę stężenia AspAT w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej oraz średnie stężenie AspAT po 12 miesiącach leczenia.	Im niższe stężenie AspAT, tym skuteczniejsze leczenie.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Brown 2017, Javor 2005a, Mosbah 2022, Safar Zadeh 2013, Simha 2012, Vatier 2016, Brush 2024, Akinci 2021a, Alfadhel 2026, FHA101 (Ajluni 2016)	Oceniano średnie stężenie AspAT na końcu badania względem wartości początkowej. Stężenie AspAT w surowicy na czczo oznaczono standardowymi metodami. W badaniu *Mosbah 2022* prawidłowe wartości stężenia AspAT zdefiniowano w zakresie 6-35 j.m./l. W badaniu *Brush 2024* próbki były pobierane po 8-12 godz. na czczo. Wyniki oceniono na początku badania (do 3 tygodni przed podaniem MET), po 6 (zakres: 3; 9) mies., po 12 (zakres: 9; 18) mies., a następnie cyklicznie co 12 mies. do momentu utraty obserwacji, zaprzestania podawania MET lub zgonu chorego. W badaniu *Alfadhel 2026* dane zebrano na początku badania (tj. podczas ostatniej wizyty przed rozpoczęciem leczenia MET), po 6±2 mies. oraz podczas ostatniej wizyty w trakcie terapii MET. Pomiary przeprowadzono w każdym z uczestniczących ośrodków medycznych przy użyciu standardowych metod i z zachowaniem odpowiedniej kontroli jakości. Jako GGN dla AspAT ustalono wynik ≥40 j.m./l/. W badaniu *Akinci 2021a* oceniano średnią wartość AspAT na końcu badania względem wartości początkowej oraz średnią wartość w 12 mies. W badaniu *FHA101 (Ajluni 2016)* oceniano średnią zmianę wartości AspAT względem wartości początkowej po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia.		
Zmiana poziomu płytek krwi	*Brush 2024*	W badaniu *Brush 2024* próbki były pobierane po 8-12 godz. na czczo. Wyniki oceniono na początku badania (do 3 tygodni przed podaniem MET), po 6 (zakres: 3; 9) mies., po 12 (zakres: 9; 18) mies., a następnie cyklicznie co 12 mies. do momentu utraty obserwacji, zaprzestania podawania MET lub zgonu chorego.	Im niższy poziom płytek krwi, tym skuteczniejsze leczenie.	Liczba płytek krwi może być użytecznym diagnostycznym biomarkerem do wykrywania zwłóknienia wątroby, a obniżony poziom płytek krwi jest częstym objawem postępującej przewlekłej choroby wątroby [Zhong 2020].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana wyniku wskaźnika stosunku aminotransferazy asparaginowej do liczby płytek krwi (APRI)	*Brush 2024*	W badaniu *Brush 2024* APRI obliczono na podstawie stężenia AspAT oraz poziomu płytek krwi w surowicy na czczo oraz uwzględniając górną granicę normy (GGN) dla AspAT równą 40 j./l. Wyniki oceniono na początku badania (do 3 tygodni przed podaniem MET), po 6 (zakres: 3; 9) mies., po 12 (zakres: 9; 18) mies., a następnie cyklicznie co 12 mies. do momentu utraty obserwacji, zaprzestania podawania MET lub zgonu chorego.	Im niższy wynik APRI, tym skuteczniejsze leczenie.	Istotne zwłóknienie wątroby oceniono dla APRI ≥0,7, gdzie czułość skali oceniono na 77%, a swoistość na 72% [Lin 2011].
Zmiana stężenia gamma glutamylotransferazy (GGT)	*Mosbah 2022*	Oceniano średnie stężenie GGT po 12 mies. i ≥15 mies. obserwacji względem wartości początkowej. W badaniu *Mosbah 2022* prawidłowe wartości stężenia GGT zdefiniowano w zakresie 6-45 j.m./l.	Im niższe stężenie GGT, tym skuteczniejsze leczenie.	GGT znajduje się na błonach komórek o wysokiej aktywności wydzielniczej lub absorpcyjnej. Jego podstawową funkcją jest katalizowanie transferu grupy gamma-glutamylowej z peptydów do innych aminokwasów. Jest również obecny w nerkach, trzustce, jelitach, prostacie, jądrach, śledzionie, sercu i mózgu, ale jest bardziej specyficzny dla chorób dróg żółciowych w porównaniu z fosfatazą zasadową, ponieważ nie występuje w kościach. Poziom aktywności GGT u dzieci może być wiarygodnym wskaźnikiem uszkodzenia dróg żółciowych. Ponadto GGT jest przydatnym wskaźnikiem w rozróżnianiu dwóch postaci cholestazy idiopatycznej, z zajęciem dróg żółciowych lub bez [Lala 2023].
Zmiana objętości wątroby	*NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019)*	W badaniu *NIH 991265/20010769* oceniano zmianę objętości wątroby za pomocą badania rezonansu magnetycznego (MRI) w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej, średnią objętość wątroby po 12 miesiącach leczenia oraz częstość występowania zmiany w objętości wątroby.	Im objętość wątroby bardziej zbliżona do objętości obserwowanej u ludzi zdrowych tym	Nie odnaleziono informacji dotyczących MCID.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Javor 2005, Javor 2005a	W badaniach oceniano średnią objętość wątroby po 12 miesiącach leczenia.	skuteczniejsze leczenie.	
Zmiana objętości tkanki tłuszczowej w wątrobie	*Simha 2012, Javor 2005a, Akinci 2021a*	Analizę ilościową tkanki tłuszczowej w wątrobie przeprowadzono przy użyciu MRI.	Im niższa objętość tkanki tłuszczowej w wątrobie, tym skuteczniejsze leczenie.	Obecność stłuszczenia wątroby często wiąże się z insulinoopornością i hipertrójglicerydemią. Dokładne oznaczenie ilości tłuszczu w wątrobie może więc pomóc w ocenie aktywności metabolicznej złogów lipidowych, otyłości i insulinooporności [Ma 2009]. Nie odnaleziono informacji dotyczących MCID.
Aktywność niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH)	*Javor 2005a, Safar Zadeh 2013, Akinci 2021a*	Aktywność NASH oceniano za pomocą systemu punktacji *NASH Clinical Research Network (CRN)*. 6 cech stłuszczeniowej choroby wątroby oceniono w skali od 0 do 4: stopień stłuszczenia wątroby, stopień zapalenia zrazików, zapalenie żyły wrotnej wątroby, zwyrodnienie balonowate, stopień zwłóknienia wątroby, występowanie ciałek Mallory'ego. Trzy z ocen: stopień zapalenia zrazików, zwyrodnienie balonowate i stłuszczenie wątroby, połączono, aby uzyskać wynik aktywności choroby od 0 do 12. Wzór uszkodzenia scharakteryzowano jako brak NASH, graniczne i potwierdzone NASH.	Im niższa aktywność NASH, niższy wynik w skali NASH CRN, tym skuteczniejsze leczenie.	System NASH CRN, opisujący skalę aktywności niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAS), jest złożoną oceną stłuszczenia, zapalenia zrazików, zwyrodnienia balonowatego i zwłóknienia wątroby (stadium choroby). Co ważne, punktacja NAS nie powinna być używana jako substytut rozpoznania NASH. System NASH CRN jest obecnie wykorzystywany wyłącznie do badań [Puri 2012].
Zmiana wyniku doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT) i stężenia insuliny	*NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019)*	W badaniu *NIH 991265/20010769* oceniano zmianę OGTT i stężenia insuliny w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej.	Im niższe stężenie insuliny, tym skuteczniejsze leczenie.	Insulinooporność jest czynnikiem predykcyjnym rozwoju cukrzycy typu 2 nawet u osób z prawidłową tolerancją glukozy [Gutch 2015]. Hiperinsulinemia może prowadzić do wystąpienia choroby wieńcowej [Ai 2001]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	Javor 2005, Javor 2005a, Simha 2012, Vatier 2016, Brush 2024	W badaniu *Simha 2012* u chorych bez cukrzycy wykonano OGTT przez 120 min z użyciem 75 g glukozy i obliczono pola pod krzywą (AUC) insuliny. W badaniu *Brush 2024* stężenie insuliny mierzono za pomocą próbek krwi pobranych podczas doustnych	Im większe pole pod krzywą insuliny, tym skuteczniejsze leczenie.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		testów tolerancji glukozy trwających 3 godz. Pole pod krzywą (AUC) insuliny obliczono na podstawie 7 punktów czasowych (-10, 0, 30, 60, 90, 120 i 180 minut). W badaniu stosowano 1,75 g/kg mc. w formie doustnej. Wyniki oceniono na początku badania (do 3 tygodni przed podaniem MET), po 6 (zakres: 3; 9) mies., po 12 (zakres: 9; 18) mies., a następnie cyklicznie co 12 mies. do momentu utraty obserwacji, zaprzestania podawania MET lub zgonu chorego.		
Wrażliwość na insulinę	*Javor 2005, Simha 2012, Vatier 2016*	W badaniu *Simha 2012* test tolerancji insuliny w wysokich dawkach z użyciem zwykłej insuliny ludzkiej 0,2 j./kg został przeprowadzony w celu zmierzenia wartości K, wskaźnika wrażliwości na insulinę. W badaniu *Javor 2005* w celu oceny wrażliwości chorych na insulinę przeprowadzono test tolerancji insuliny w dużych dawkach z zastosowaniem 0,2 j./kg podawanej dożylnie. Stałą K (szybkość zaniku glukozy jako odzwierciedlenie ogólnej wrażliwości organizmu na insulinę) obliczono jako stałą szybkości spadku stężenia glukozy we krwi po dożylnym podaniu insuliny. W badaniu *Vatier 2016* ocenę wrażliwości na insulinę przeprowadzono przy wykorzystaniu klamr hiperglikemicznych oraz klamr euglikemiczno-hiperinsulinemicznych.	Im wyższa wartość wskaźnika wrażliwości na insulinę K, tym skuteczniejsze leczenie.	
Wrażliwość komórek β na glukozę	*Vatier 2016*	Wskaźniki wydzielania insuliny w odpowiedzi na czterostopniowe wlewy glukozy zostały wykorzystane do oceny wrażliwości komórek beta na glukozę. Wskaźnik dyspozycji obliczono jako iloczyn AIR przez M, mierzony z wykorzystaniem zacisków euglikemiczno-hiperinsulinemicznych.	Im wrażliwość komórek β bardziej zbliżona do wartości referencyjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	
Przerwanie lub zmniejszenie stosowania	*NIH 991265/20010769*	W badaniu *NIH 991265/20010769* oceniano odsetek chorych, którzy mogli przerwać stosowanie leczenia wspomagającego.	Im wyższy odsetek chorych, którzy mogli przerwać leczenie,	Konieczność stosowania leków modyfikujących stężenie lipidów występuje zazwyczaj u chorych,

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
leczenia wspomagającego	*(Brown 2018, Oral 2019)*		tym skuteczniejsze leczenie.	u których sama dieta, modyfikacja stylu życia oraz terapia lekami przeciwcukrzycowymi nie prowadzi do redukcji stężenia lipidów. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
	Brown 2017, Javor 2005, Lee 2019, Mosbah 2022, Vatrier 2016, Alfadhel 2026	Ocena przerwania stosowania leczenia wspomagającego lub zmniejszenia dawki leków.		
Hiperfagia	*Alfadhel 2026*	W ramach eksploracyjnej, dokonywanej przez lekarzy oceny hiperfagii określano odsetek chorych, u których w okresie obserwacji stwierdzono poprawę lub brak poprawy, a także odsetek chorych bez hiperfagii na początku badania.	Im wyższy odsetek chorych z poprawą hiperfagii tym skuteczniejsze leczenie.	Niedobór leptyny może prowadzić do hiperfagii, która należy do objawów pozwalających postawić rozpoznanie LD. Ze względu na znaczne nasilenie nadmiernego apetytu u części chorych oraz jego negatywny wpływ na jakość życia chorych ocena hiperfagii stanowi istotny punkt końcowy [Akici 2024].
Postawanie przeciwciał	*NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019)*	W badaniu *NIH 991265/20010769* oceniano częstość powstawania przeciwciał.	Nie ma jednoznacznych danych o wpływie powstawania przeciwciał na skuteczność metreleptyny.	Nie odnaleziono informacji dotyczących MCID.
Parametry antropometryczne (dotyczące masy i składu ciała oraz wzrostu i dojrzałości)	*Simha 2012, Mosbah 2022, Akinci 2021a*	Zmierzono wzrost, masę ciała, obwód talii i bioder oraz grubość fałdu skórno-tłuszczowego. Całkowita zawartość tkanki tłuszczowej i masy mięśni szkieletowych została zmierzona za pomocą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskej (DEXA) całego ciała. W badaniu *Mosbah 2022* oceniano *Z-score* wagi względem wieku u chorych <18 r.ż. oraz wartość wskaźnika BMI u chorych >18 r.ż.	Im niższa masa ciała, obwód talii i bioder oraz mniejsza grubość wyznaczonych fałdów skórno-tłuszczowych, tym skuteczniejsze leczenie.	W badaniach klinicznych ocenie powinna podlegać zmiana wskaźnika masy ciała, zwłaszcza w przypadku chorych na cukrzycę typu 2 [EMA 2012]. Nawet chorzy bez stwierdzonej otyłości z wysokim trzewnym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej mają upośledzony metabolizm glukozy [Park 2017]. Redukcja tkanki

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zawartość tkanki tłuszczowej	*Javor 2005, Vatier 2016, Akinci 2021a*	Całkowitą masę tłuszczową i beztłuszczową oraz segmentowy rozkład tkanki tłuszczowej mierzono metodą DEXA. Ocenie poddano również stosunek odsetka tkanki tłuszczowej tułowia do odsetka tkanki tłuszczowej kończyn dolnych (FMR).	Im zawartość tkanki tłuszczowej bardziej zbliżona do wartości obserwowanych u zdrowych ludzi, tym skuteczniejsze leczenie.	tłuszczowej, która prowadzi do zmniejszenia masy ciała może pozytywnie wpływać na jakość życia chorych, powoduje satysfakcję z terapii i motywuje chorych do dalszego stosowania leków [Sugiyama 2018]. Wahania w spożyciu makroskładników odżywczych (tłuszczów w porównaniu z węglowodanami) w czasie dnia wiążą się ze zmianami tempa utleniania, co sugeruje związek między współczynnikiem oddechowym a stężeniem substratów (np. glukozy i kwasów tłuszczowych) w osoczu. Wyższy współczynnik oddechowy po posiłku jest dodatnio skorelowany z wyższym indeksem glikemicznym posiłków. W stanie na czczo wyższy współczynnik oddechowy wiąże się z większym przyrostem masy ciała i odkładaniem się tłuszczu [Goldenshluger 2021]. Nie odnaleziono informacji na temat zmiany istotnej klinicznie.
Współczynnik oddechowy	*Akinci 2021a*	Współczynnik oddechowy (RQ) stanowi stosunek ilości wyprodukowanego dwutlenku węgla do ilości zużytego tlenu. W spoczynku jego wartość mieści się zazwyczaj w zakresie od 0,7 do 1,0. Wartość zbliżona do 1,0 wskazuje na dominujące wykorzystanie węglowodanów, natomiast wartość zbliżona do 0,7 – na dominujące utlenianie tłuszczów [Goldenshluger 2021].	Niższy wynik współczynnika oddechowego wskazuje na skuteczniejsze leczenie.	
Spoczynkowy wydatek energetyczny (REE)	*Simha 2012*	REE mierzono metodą kalorymetrii pośredniej przez 30 min na czczo z chorymi w spoczynku w pozycji leżącej.	Im niższy spoczynkowy wydatek energetyczny, tym skuteczniejsze leczenie.	
	Javor 2005	Spoczynkowy wydatek energetyczny mierzono między 6:00 a 8:00 po całonocnym poście trwającym co najmniej 8 godzin.		
	Akinci 2021a	REE zmierzono po 30 min odpoczynku za pomocą sterowanego mikroprocesorem urządzenia do kalorymetrii pośredniej (Sensormedics, Yorba Linda, Kalifornia), które mierzy pobór tlenu i wydzielanie dwutlenku węgla.		
Całkowite spożycie pokarmu	*Vatier 2016, Akinci 2021a*	Spożycie kalorii i makroskładników oceniano na podstawie trzydniowych zapisów żywieniowych przeprowadzonych w miesiącu 0 i miesiącu 12.	Im niższe spożycie pokarmu, tym wyższa skuteczność leczenia.	
Dobowa szybkość wydalania albumin z moczem	*Lee 2019, Vatier 2016*	Na każdej wizycie oceniano dobową zbiórkę moczu pod kątem szybkości wydalania albumin. Mikroalbuminurię zdefiniowano jako szybkość	Im dobowa szybkość wydalania albumin z moczem bardziej	U chorych na cukrzycę w celu wykrycia lub oceny stopnia zaawansowania cukrzycowej choroby

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		wydalania albumin z moczem pomiędzy 30 a 300 mg/24 godz. Makroalbuminurię zdefiniowano jako wydalanie albumin ≥300 mg/24 godz.	zbliżona do wartości referencyjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	nerek należy określić wydalanie albuminy z moczem, stężenie kreatyniny w surowicy krwi oraz szacowaną wartość przesączania kłębuszkowego (eGFR). Albuminuria i eGFR stanowią niezależne predyktory ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nerkowego u chorych na cukrzycę [PTD 2020]. Albuminuria stanowi kryterium rozpoznania przewlekłej choroby nerek [Levey 2019]. Wyniki CrCl i oszacowanie przy jego pomocy GFR pozwalają na ocenę funkcji wydalniczej układu nerkowego. Podwyższony poziom kreatyniny oraz obniżony wynik CrCl świadczy zazwyczaj o nieprawidłowym funkcjonowaniu nerek [Shahbaz 2020]. Na zajęcie nerek wskazuje białkomocz, który może doprowadzić do zespołu nerczycowego i ostatecznie do niewydolności nerek [Vart 2016]. Nie odnaleziono informacji dotyczących MCID.
Występowanie albuminurii	*Mosbah 2022*	Występowanie albuminurii oceniano w 12. mies. i ≥15 mies. obserwacji, w porównaniu do wartości wyjściowych.	Im niższe występowanie albumin w moczu tym skuteczniejsze leczenie.	
Dobowa szybkość wydalania białek z moczem	*Lee 2019, Brush 2024*	W badaniu *Lee 2019* na każdej wizycie oceniano dobową zbiórkę moczu pod kątem szybkości wydalania białka. Wydalanie białka z moczem ≥150 mg/d uznano za nieprawidłowe. Białkomocz zakresu nerczycowego zdefiniowano jako wydalanie białka ≥3,5 g/24 godz. W badaniu *Brush 2024* dobowa szybkość wydalania białka z moczem była mierzona podczas hospitalizacji. W badaniu oceniono odsetek chorych w grupach wczesnego i późnego leczenia, którzy osiągnęli oraz utrzymywali stężenie wydalania białka z moczem <300 mg w ciągu 24 godz. Wyniki oceniono na początku badania (do 3 tygodni przed podaniem MET), po 6 (zakres: 3; 9) mies., po 12 (zakres: 9; 18) mies., a następnie cyklicznie co 12 mies. do momentu utraty obserwacji, zaprzestania podawania MET lub zgonu chorego.	Im dobowa szybkość wydalania białek z moczem bardziej zbliżona do wartości referencyjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	
Dobowa szybkość wydalania glukozy z moczem	*Lee 2019*	Na każdej wizycie oceniano dobową zbiórkę moczu pod kątem szybkości wydalania glukozy.	Im dobowa szybkość wydalania glukozy z moczem bardziej zbliżona do wartości referencyjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	
Szacowany współczynnik	*Lee 2019*	Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego obliczono na podstawie stężenia	Im eGFR bardziej zbliżone do wartości	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
przesączania kłębuszkowego (eGFR)		kreatyniny w surowicy przy użyciu równań dostosowanych do wieku. eGFR >130 ml/min/1,73 m^2 uznano za podwyższone.	referencyjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	
Klirens kreatyniny (CrCl)	*Lee 2019*	Klirens kreatyniny obliczono na podstawie danych z surowicy i 24-godzinnej zbiórki moczu. CrCl >130 ml/min/1,73 m^2 uznano za podwyższone.	Im CrCl bardziej zbliżone do wartości referencyjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	
Poziom kreatyniny	*Lee 2019, Mosbah 2022, Vatier 2016*	Pomiar poziomu kreatyniny odbywał się przy użyciu standardowych technik.	Im poziom kreatyniny bardziej zbliżony do wartości referencyjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	
Stężenie leptyny	*Javor 2005, Javor 2005a, Simha 2012*	Stężenie leptyny w surowicy oznaczano testami immunologicznymi.	Im wyższe stężenie leptyny, tym wyższa skuteczność leczenia.	Niskie stężenie leptyny powoduje hiperfagię (nienasycony głód) i zmniejszone wydatkowanie energii [Bagias 2020]. Nie odnaleziono informacji dotyczących MCID.
Poziom hormonu tyreotropowego (TSH) w surowicy	*Javor 2005*	Poziomy hormonu tyreotropowego w surowicy mierzono za pomocą testu immunologicznego chemiluminescencji.	Im poziom TSH bardziej zbliżony do wartości referencyjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	Zaleca się stosowanie pomiarów TSH i wolnej tyroksyny (FT4) jako wskaźników oceny funkcji tarczycy u osób zdrowych oraz tyroksyny krążącej w surowicy (TT4) i TSH jako wskaźników pomiarowe do oceny niedoczynności i nadczynności tarczycy [Li 2014].
Poziom wolnej tyroksyny	*Javor 2005*	Wolną tyroksynę zmierzono za pomocą testu immunologicznego elektro-chemiluminescencji.	Im poziom wolnej tyroksyny bardziej zbliżony do wartości referencyjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Poziom hormonu wzrostu w surowicy	*Javor 2005*	Poziomy hormonu wzrostu w surowicy mierzono za pomocą testu immunologicznego chemiluminescencji.	Im poziom hormonu wzrostu w surowicy bardziej zbliżony do wartości referencyjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji dotyczących MCID.
Poziom insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) w surowicy	*Javor 2005*	Poziomy IGF-1 w surowicy mierzono za pomocą testu immunologicznego chemiluminescencji.	Im poziom IGF-1 w surowicy bardziej zbliżony do wartości referencyjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	
Poziom białka C-reaktywnego w surowicy	*Javor 2005*	Poziomy białka C-reaktywnego w surowicy mierzono za pomocą testu immunologicznego chemiluminescencji.	Im poziom białka C-reaktywnego w surowicy bardziej zbliżony do wartości referencyjnych, tym skuteczniejsze leczenie.	
Wynik w skali depresji Becka	*Vieira 2022*	Skala depresji Becka składa się z 21 pytań dotyczących tego, jak dana osoba czuła się w ostatnim tygodniu. Na każde pytanie można udzielić jednej z czterech możliwych odpowiedzi, różniących się intensywnością. Każdej odpowiedzi przypisuje się wartość 0–3 pkt. Wynik całkowity służy do określenia nasilenia depresji. Standardowe wartości graniczne są następujące: 0–9 pkt. – brak depresji lub niewielkie zaburzenia depresyjne; 10–18 pkt. – łagodna lub umiarkowana depresja; 19–29 pkt. – umiarkowana lub ciężka depresja i 30–63 pkt. – ciężka depresja. Wykorzystano niemiecką wersję skali Becka. Podobnie jak inne skale oceny depresji, skala Becka nie mierzy jednostki nozologicznej, a zamiast tego	Im niższy wynik w skali Becka, tym skuteczniejsze leczenie.	Poprawa wyniku z perspektywy chorego jest istotna klinicznie, jeśli wynik poprawi się o około 20-30% [Button 2015].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		mierzy intensywność depresji za pomocą głównych objawów zespołu depresyjnego.		
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z Dobrą Praktyką Kliniczną (GCP) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. **Związek z badanym lekiem**: • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. **Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. *severity*)**:	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC[9], tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

[9] bezwzględna liczba neutrofili

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		• 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. **Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. *seriousness*)** definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. W badaniu *Lee 2019* opisano rozwój schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych metreleptyną. W badaniu *Simha 2012* opisano zdarzenia niepożądane związane z terapią metreleptyną. W badaniu *Brown 2018* oceniane punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa obejmowały parametry:	Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz zmiany parametrów laboratoryjnych w stosunku do wartości wyjściowych. Zdarzenia niepożądane (AE) zakodowano przy użyciu słownika medycznego do czynności regulacyjnych (MedDRA) w wersji 19.0. Zdarzenia prawdopodobnie związane z nadwrażliwością oceniono i zdefiniowano jako standaryzowane zapytania MedDRA dotyczące obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wstrząsu anafilaktycznego/anafilaktoidalnego oraz ciężkich reakcji skórnych. W badaniu *Oral 2019* punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa obejmowały częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) oraz zmiany parametrów laboratoryjnych w stosunku do wartości wyjściowych. Zdarzenia prawdopodobnie związane z nadwrażliwością (na badany lek lub inną substancję) zostały ocenione i zdefiniowane przy użyciu standaryzowanego słownika medycznego. W badaniu *Mosbah 2022* opisano częstość występowania zgonów i wytwarzania przeciwciał przeciwko metreleptynie. W badaniu *Akinci 2021a* opisano częstość występowania zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Ebihara 2025* opisano częstość występowania zgonów i działania niepożądane. W badaniu *Alfadhel 2026* opisano częstość występowania zgonów i TEAE. W badaniu *FHA101 (Ajluni 2016)* opisano częstość występowania zgonów i TEAE.		

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona każdorazowo przez 2 z 4 analityków [redacted] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Myalepta®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.11);
- wyniki dla badania głównego *NCT00005905/NCT00025883* z publikacji nadrzędnych *Brown 2018* i *Oral 2019* uzupełniono o dane przedstawione w *EMA Assessment report* dotyczące populacji GLD i PLD ogółem oraz podgrup w podziale względem wyjściowego poziomu HbA1c i TG, bez przedstawienia danych dla podgrup podzielonych względem płci oraz analizy *post hoc* podgrup względem początkowego poziomu leptyny;
- jeżeli dla tego samego punktu końcowego dostępne były wyniki w postaci średniej i mediany, przedstawiono tylko średnie;
- przedstawiono wyniki dla 12 miesięcy oraz najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Jeżeli dla danego punktu końcowego nie było wyników dla okresu obserwacji 12 miesięcy, przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji;
- przedstawiono zarówno wyniki dla średniej zmiany wyniku względem wartości początkowych, jak i średnie wyniki na początku badania i w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- z publikacji *Brown 2018* z wykresów dla analizy modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM) odczytywano wyniki dla okresu obserwacji 12 oraz 48 miesięcy, nie odczytywano wyników dla okresu 24 i 36 miesięcy;
- z publikacji *Oral 2019* z wykresów dla analizy MMRM odczytywano wyniki dla okresu obserwacji 12 miesięcy oraz najdłuższych obserwacji ogółem, nie odczytywano wyników dla okresu 24 i 36 miesięcy;

- z publikacji *Mosbah 2022, Vieira 2022* i *Brush 2024* nie przedstawiano wykresów z wynikami dla poszczególnych chorych oraz bez podanych wartości liczbowych;
- z *EMA 2018* nie przestawiono danych dla poszczególnych chorych z populacji pediatrycznej;
- z *EMA 2018* w analizie bezpieczeństwa przedstawiono dane dla populacji ogółem, nie przestawiono danych dla podgrup podzielonych względem płci, danych dotyczących immunogeniczności oraz zbiorczej wyników z kilku badań;
- z badania *Safar Zadeh 2013* nie ekstrahowano wyników histologiczych biopsji dla poszczególnych chorych;
- z badania *Simha 2012* ekstrahowano wyniki dla populacji ogółem, nie ekstrahowano wyników dla analizowanych punktów końcowych przedstawionych dla podgrupy chorych z ciężką i umiarkowaną hipoleptynemią;
- z badania *Vatier 2016* nie ekstrahowano wyników dla analizowanych punktów końcowych przedstawionych dla podgrupy chorych z mutacją *LMNA*;
- z badania *Mosbah 2022* nie ekstrahowano wyników metabolicznych dotyczących. 7 chorych, którzy zmienili terapię z metreleptyny na terapię analogiem glukagonopodobnym peptydem-1;
- badanie *Akinci 2019* nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszego raportu[10] ekstrahowano z niego kluczowe wyniki dla populacji chorych stosujących BSC ogółem, nie przedstawiono wyników w podziale na podgrupy. Wyniki zostały przedstawione w załączniku;
- w analizie bezpieczeństwa ekstrahowano dane dla zdarzeń niepożądanych ogółem oraz wszystkich zdarzeń niepożądanych przedstawionych w badaniach;
- zdecydowano się przedstawić analizy *post-hoc* z badania *Vieira 2022* dla wszystkich punktów czasowych z badania ze względu na innowacyjny charakter przedstawionych wyników;
- z publikacji *Mosbah 2022* przedstawiono wyniki dla chorych leczonych MET 12 mies. oraz ≤15 mies.;

[10] W publikacji *Cook 2021a* dane dla chorych otrzymujących BSC pochodziły z kohorty naturalnego przebiegu LD opisanej szczegółowo w publikacji *Akinci 2019*. Badanie *Akinci 2019* nie zostało włączone do głównej części analizy klinicznej, ponieważ nie spełnia kryteriów włączenia. Zdecydowano jednak o włączeniu tej publikacji jako dodatkowego źródła danych dotyczących populacji BSC.

- w badaniu *Ebihara 2025*:
    - jako najdłuższy okres obserwacji przyjęto 3 lata, ponieważ wyniki dla HbA1c i stężenia trójglicerydów były wówczas dostępne dla 9 z 15 chorych. Wyników z późniejszych okresów nie przedstawiono ze względu na niewielką liczebność próby: 4 chorych po 4 latach, 2 po 5 latach oraz po 1 chorym po 6 i 7 latach, co ograniczało ich wiarygodność i reprezentatywność;
    - przedstawiono wyniki dla głównej populacji analizy skuteczności, obejmującej 15 chorych stosujących metreleptynę zgodnie z zatwierdzonym schematem dawkowania i podawania. Nie przedstawiono szczegółowych wyników analizy uzupełniającej obejmującej 34 chorych, ponieważ uwzględniała ona również chorych z odstępstwami od dawkowania, a jej wyniki były zasadniczo zgodne z wynikami analizy głównej i nie dostarczały dodatkowych, istotnych klinicznie informacji
- z badania *Akinci 2021a* nie ekstrahowano
    - danych dla części badania dotyczącej populacji chorych z rozpoznaniem względnego niedoboru leptyny, ponieważ nie stanowi ona populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy;
    - danych przedstawionych dla indywidualnych chorych;
- z badania *FHA101 (Ajluni 2016)*:
    - ekstrahowano wyniki wyłącznie dla najdłuższego okresu obserwacji tj. 12 mies.;
    - nie ekstrahowano danych przedstawionych dla indywidualnych chorych.

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)[11] w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

[11] Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyleń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 4.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR[12]	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

[12]ryzyko względne

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy

w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był

niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.9. Ocena skuteczności MET+BSC względem BSC

Porównanie skuteczności leczenia MET+BSC z BSC przedstawiono na podstawie retrospektywnego badania kohortowego przedstawionego w publikacji *Cook 2021a* względem następujących punktów końcowych:

- czas do wystąpienia zgonu oszacowany metodą Kaplana-Meiera;
- ryzyko zgonu oszacowane za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a.

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych w populacji chorych z lipodystrofią w publikacji *Cook 2021a* porównano dane pochodzące od chorych uczestniczących w badaniach klinicznych MET z danymi naturalnego przebiegu LD z kohorty chorych stosujących BSC. Dane dla obu grup zbierane były w sposób retrospektywny.

Dane dotyczące 105 chorych na GLD i PLD otrzymujących MET w ramach jednoramiennych badań klinicznych *NCT00005905/NCT00025883* prowadzonych w Narodowym Instytucie Zdrowia (NIH) w latach 2000-2014 oraz 7 dodatkowych chorych uczestniczących w badaniu krótkookresowego efektu MET (*NCT01778556*) pozyskano z dokumentacji medycznej.

Chorzy włączeni do badań klinicznych cechowali się istotną klinicznie lipodystrofią z obniżonym stężeniem leptyny oraz obecnością cukrzycy, podwyższonego stężenia insuliny lub trójglicerydów. W przypadku braku wymaganych danych w dokumentacji medycznej autorzy publikacji kontaktowali się z poszczególnymi chorymi w celu ich uzupełnienia. W momencie rozpoczęcia terapii MET 78% chorych stosowało insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, 12% chorych – tylko doustne leki przeciwcukrzycowe, a 60% chorych otrzymywało terapię obniżającą stężenie lipidów.

Pozyskano również dane z dokumentacji medycznej 230 chorych na GLD i PLD z kohorty chorych z naturalnym przebiegiem choroby, którzy nigdy nie stosowali MET, a jedynie BSC. W kohorcie chorych z grupy kontrolnej nie były dostępne wystarczające dane pozwalające na określenie terapii stosowanej w ramach BSC. Jednak chorzy z ramienia naturalnego przebiegu lipodystrofii byli leczeni zgodnie z ich stanem klinicznym oraz obowiązującymi standardami terapeutycznymi danego ośrodka. W celu zapewnienia wystarczającego okresu obserwacji,

do włączenia kwalifikowali się chorzy, dla których dostępne były dane przed 1 stycznia 2015 r.

Dane pozyskane z dokumentacji medycznej chorych nieleczonych wcześniej MET zawierały istotne zdarzenia kliniczne od urodzenia, podczas gdy dane ekstrahowane z dokumentacji chorych leczonych MET obejmowały głównie zdarzenia kliniczne od początku włączenia do badania (a nie od daty wystąpienia pierwszych objawów lub rozpoznania).

Chorych z kohorty stosującej MET oraz chorych z grupy kontrolnej dopasowano do siebie przy uwzględnieniu parametrów dotyczących charakterystyki demograficznej oraz przebiegu LD. Ze względu na fakt, że w badaniach klinicznych częściej uczestniczą chorzy z cięższym przebiegiem choroby, nawet po dopasowaniu chorych, grupa leczona MET cechowała się cięższym przebiegiem choroby, w tym większymi nieprawidłowościami w zakresie paramentów metabolicznych oraz nieprawidłowościami w funkcjonowaniu serca i nerek.

Po ustaleniu dopasowania każdą parę chorych obserwowano od daty ekstrakcji danych do momentu utraty z okresu obserwacji lub zgonu.

Do oszacowania różnic w ryzyku wystąpienia zgonu między dwiema kohortami oraz do modelowania prawdopodobieństwa przeżycia w czasie wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Cox'a. Zmienne kontrolne dla oszacowania ryzyka zgonu obejmowały rozpoznanie LD (GLD lub PLD), wiek, stężenie trójglicerydów, HbA1c ≥6,5%, ≥1 epizod zapalenia trzustki oraz obecność nieprawidłowości w funkcjonowaniu serca lub nerek. Zmienne te wybrane zostały ze względu na ich związek ze śmiertelnością, będącą punktem końcowym w niniejszym badaniu. Obecność powikłań wątrobowych nie została uwzględniona jako zmienna kontrolna ze względu na ograniczoną moc predykcyjną (prawie każdy chory w obu kohortach wykazywał nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby).

W publikacji *Cook 2021a* przedstawiono wyniki dla populacji ogółem oraz podgrupy chorych na uogólnioną lipodystrofię. Ze względu na zbyt małą liczbę zgonów w populacji PLD nie było możliwe wykonanie analizy dla tej podgrupy chorych.

Mediana (IQR) okresu obserwacji w badaniu wynosiła 4,6 lat (2,2-9,5) w populacji ogólnej oraz 5,5 lat (2,5-10,5) w podgrupie chorych na GLD.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki.

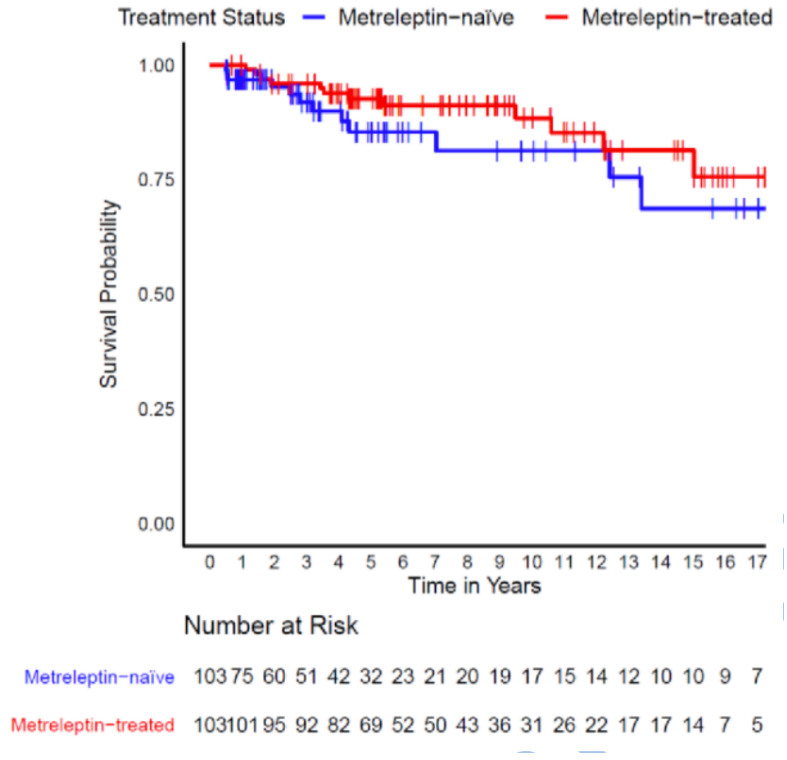
3.9.1. Czas do wystąpienia zgonu w populacji ogólnej

W grupie chorych leczonych MET wystąpiło 11 zgonów wśród chorych na GLD (7 u chorych z postacią wrodzoną i 4 u chorych z postacią nabytą) oraz 1 zgon wśród chorych na PLD. W grupie kontrolnej stosującej BSC wystąpiło 9 zgonów u chorych na GLD i 3 zgony w podgrupie chorych na PLD. Do najczęściej raportowanych przyczyn zgonów należały choroby serca, wątroby lub nerek, a także zakażenia.

Czas do wystąpienia zgonu w populacji ogólnej oszacowano metodą Kaplana-Meiera. W analizie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w czasie do wystąpienia zgonu między chorymi leczonymi metreleptyną w porównaniu z grupą dopasowanych chorych nieleczonych MET (p=0,2). Należy jednak zaznaczyć, że w analizie tej nie uwzględniono różnic w wyjściowej charakterystyce chorych odnotowanych między obydwoma grupami.

Na poniższym wykresie przedstawiono szczegółowe wyniki.

Rysunek 2.
Porównanie czasu do wystąpienia zgonu w grupie chorych stosujących MET z grupą chorych nieleczonych MET (populacja ogólna)

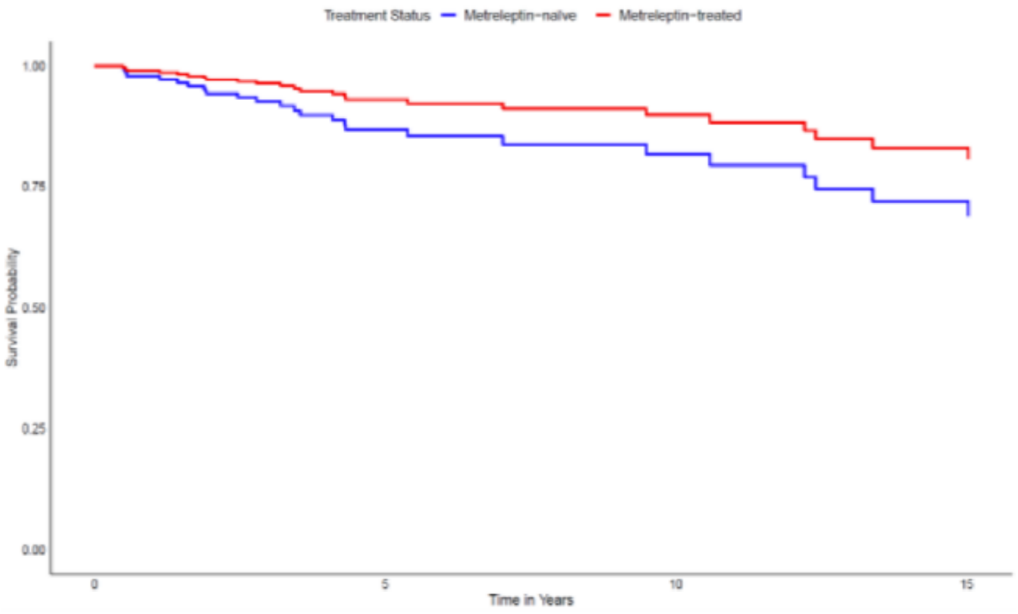


3.9.2. Ryzyko zgonu w populacji ogólnej

Zgodnie z wynikami modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a po dostosowaniu względem innych zmiennych (tj. rodzaju lipodystrofii (GLD i PLD), wieku, stężenia trójglicerydów, podwyższonej wartości HbA1c, wystąpienia ≥1 epizodu zapalenia trzustki oraz występowania powikłań kardiologicznych lub chorób nerek) terapia MET wiązała się z 65% zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu do chorych niepoddanych terapii MET (HR: 0,348, 95% CI: 0,134; 0,900; p = 0,029).

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 3.
Porównanie ryzyka zgonu oszacowanego za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a w grupie chorych stosujących MET z grupą chorych nieleczonych MET (populacja ogólna)

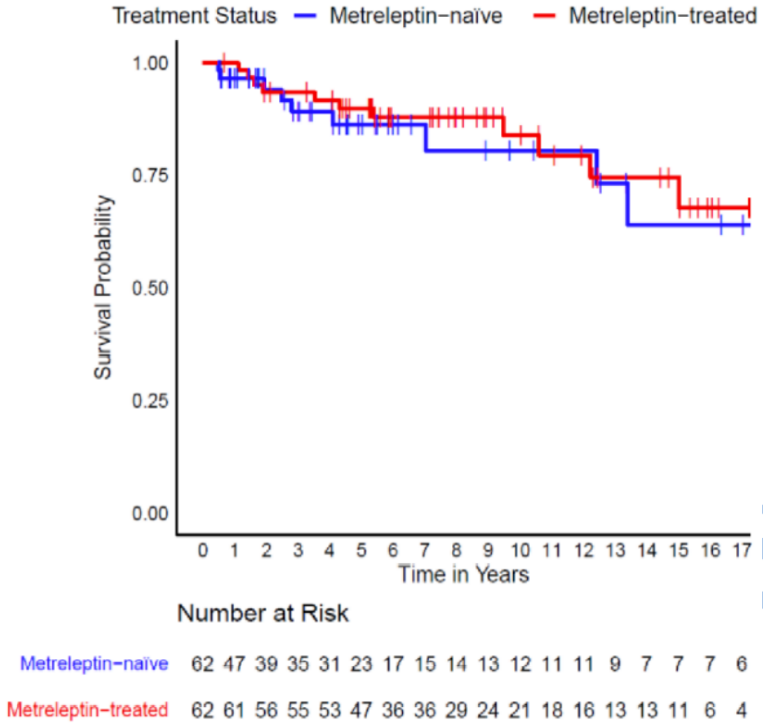


3.9.3. Czas do wystąpienia zgonu w populacji GLD

W podgrupie chorych na GLD czas do wystąpienia zgonu oszacowany metodą Kaplana-Meiera był krótszy wśród chorych leczonych MET w porównaniu z grupą dopasowanych chorych nieleczonych MET. Różnica nie była istotna statystycznie (p=0,6). Należy jednak zauważyć, że brak istotności statystycznej może wynikać z cięższego przebiegu choroby w grupie stosującej MET (chorzy biorący udział w badaniach klinicznych).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano na poniższym wykresie.

Rysunek 4.
Porównanie czasu do wystąpienia zgonu w grupie chorych stosujących MET z grupą chorych nieleczonych MET (populacja GLD)

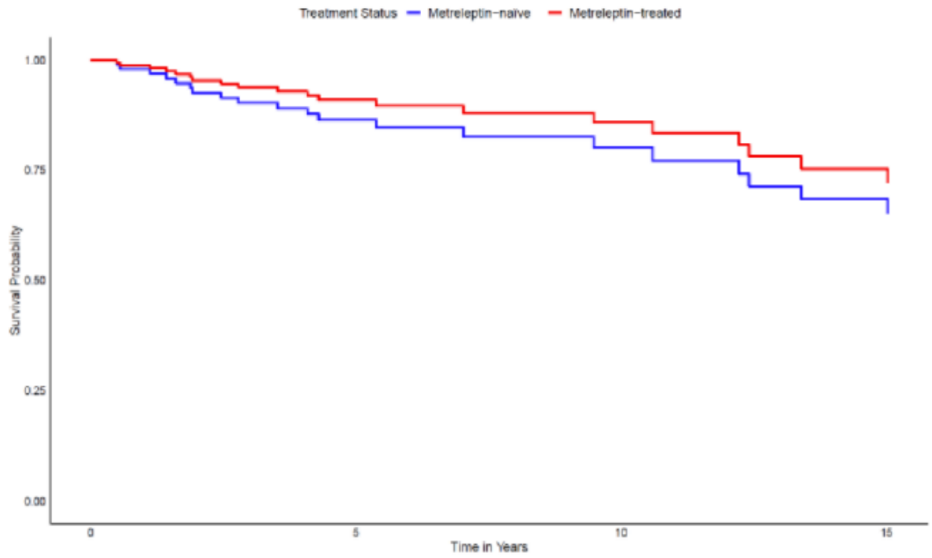


3.9.4. Ryzyko zgonu w populacji GLD

W populacji chorych na GLD ryzyko zgonu oszacowane za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a było niższe w grupie chorych leczonych MET w porównaniu z grupą chorych nieleczonych MET. Nie wykazano jednak istotności statystycznej (HR 0,455, 95% CI: 0,150-1,387; p=0,166).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano na poniższym wykresie.

Rysunek 5.
Porównanie ryzyka zgonu oszacowanego za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a w grupie chorych stosujących MET z grupą chorych nieleczonych MET (populacja GLD)

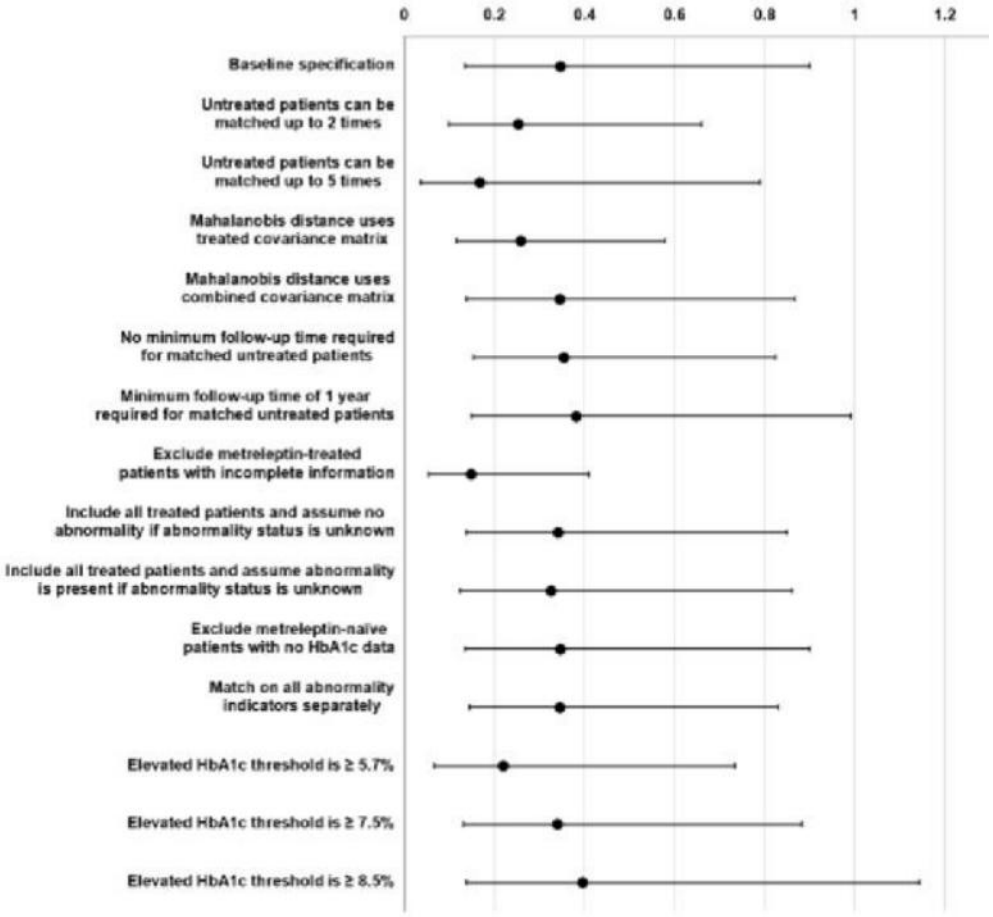


Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości mającą na celu ocenę wpływu kluczowych założeń przyjętych w niniejszym badaniu na jego wyniki. Wyniki badania nie były wrażliwe na zmianę głównych parametrów dotyczących metodologii zastosowanej w celu dopasowania chorych (np. dopasowanie 1 chorego z kohorty stosującej BSC do ≥1 chorego z grupy leczonej MET), kryteriów włączenia i wykluczenia chorych (np. włączenie do badania chorych bez danych dotyczących powikłań kardiologicznych lub chorób nerek), ani sposobu grupowania wyników klinicznych. Oszacowanie za pomocą modelu Cox'a wpływu terapii metreleptyną na ryzyko zgonu nie było istotne statystycznie tylko w 1 na 14 scenariuszy testowanych w ramach analizy wrażliwości. W przypadku gdy punkt odcięcia dla podwyższonego HbA1c określono na poziomie ≥8,5%, zamiast ≥6,5% jak w analizie głównej.

Na poniższym wykresie przedstawiono szacowany efekt leczenia wraz z 95% przedziałami ufności. W przypadku HR z przedziałami ufności <1 ochronny efekt terapii MET utrzymywał się mimo zmiany parametrów.

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 6.
Analiza wrażliwości ryzyka zgonu w grupie chorych stosujących MET z grupą chorych nieleczonych MET – HR wraz z 95% przedziałami ufności



3.9.5. Porównanie skuteczności MET względem BSC

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.10. Ocena skuteczności MET na podstawie badań głównych

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny skuteczności MET na podstawie wyników badania głównego *NIH 991265/20010769*. Wyniki przedstawiono w oparciu o publikację *Brown 2018* i *Oral 2019*. Dodatkowo uwzględniono dane przedstawione w dokumencie *EMA 2018*.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Skuteczność oceniano w populacji ogólnej (FAS, ang *full analysis set*), obejmującej chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę MET oraz u których pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono na początku badania oraz ≥1 kolejnej wizycie. Populacja ogólna z kontrolowanym leczeniem wspomagającym (CFAS, ang. *controlled concomitant medication full analysis set*) obejmowała tylko chorych, w przypadku których nie zwiększono dawki leków wspomagających, mogących mieć wpływ na wyniki danego punktu końcowego.

Podgrupę 1 z populacji z PLD definiowano jako chorych ze stężeniem HbA1c ≥6,5% lub stężeniem trójglicerydów ≥5,65 mmol/l. Dodatkowe punkty końcowe w ramach oceny skuteczności analizowano również w podgrupie chorych przekraczających zalecane przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologicznego docelowe wartości glikemii, tj. stężenie HbA1c ≥8,0% lub TG ≥5,65 mmol /l na początku badania (2 podgrupa PLD).

W celu oceny skuteczności terapii MET w czasie zastosowano analizę opartą na modelach mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM). W analizie uwzględniono średnie stężenie HbA1c, TG, FPG ze wszystkich pomiarów wykonanych od początku badania.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- stężenie HbA1c;
- stężenie trójglicerydów;
- FPG;
- docelowe wartości parametrów laboratoryjnych;
- stężenie cholesterolu;

- parametry wątrobowe;
- objętość wątroby;
- OGTT;
- przerwanie stosowania leczenia wspomagającego;
- powstawanie przeciwciał.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Parametry metaboliczne

3.10.1.1. Stężenie HbA1c

Wśród chorych na GLD leczonych MET po 12 miesiącach terapii zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości początkowych kontroli glikemii, o czym świadczy redukcja średniej wartości HbA1c o -2,2% (z 8,6% do 6,4%) w populacji FAS ($p<0,001$). Zbliżone wyniki odnotowano w populacji CFAS.

U chorych na PLD leczonych MET po 12 miesiącach terapii zaobserwowano istotną statystycznie redukcję średniego stężenia HbA1c o -0,5% (z 7,9% do 7,4%) ($p=0,005$). W podgrupie 1 populacji PLD odnotowano istotną statystycznie zmianę ze średniego stężenia HbA1c wynoszącego 8,7% na początku badania do 7,9% w 12. miesiącu/ostatnią obserwację przeniesioną dalej (LOCF) ($p<0,001$).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 8.
Średnie stężenie HbA1c na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET					
					Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)*	IS**
					Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia uogólniona										
NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)	**12 mies.**	HbA1c [%]	Populacja FAS	Ogółem	8,6 (2,33)	59***	6,4 (1,68)	59	-2,2 (n/o)	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)			Populacja CFAS	Ogółem	8,5 (2,1)^	30	6,6 (1,68)^	30	-1,9 (n/o)	TAK p<0,001
Lipodystrofia częściowa										
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)	**12 mies. /LOCF**	HbA1c [%]	Populacja FAS	Ogółem	7,9 (2,16)	40	7,4 (1,82)	40^^	-0,5 (1,06)	TAK p=0,005
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			Populacja FAS z wykluczeniem danych dla 1 chorego[&]		8,0 (2,18)	39	7,5 (1,84)	36	-0,5 (1,00)	TAK p=0,005
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja CFAS		7,5 (2,1)^	31	7,2 (1,7)^	31	-0,3 (n/o)	NIE
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)			Populacja FAS	Podgrupa 1 PLD	8,7 (1,90)	30	7,9 (1,81)	30^^^	-0,8 (n/o)	TAK p<0,001

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET					
					Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)*	IS**
					Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			Populacja FAS z wykluczeniem danych dla 1 chorego[&]		8,8 (1,91)	29	8,0 (1,83)	27	-0,8 (n/o)	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja CFAS		8,2 (1,9)^	23	7,6 (1,8)^	23	-0,6 (0,99)	TAK p=0,008
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja FAS	Podgrupa 2 PLD	9,4 (b/d)	22	8,4 (b/d)	22	-1,0 (n/o)	TAK p=0,003

*na podstawie obliczeń własnych
**p-wartość wskazana przez autorów badania
***liczba chorych podana w publikacji *Brown 2018*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 62 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
^SD na podstawie danych odczytanych z wykresu
^^liczba chorych podana w publikacji *Oral 2019*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 37 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
^^^liczba chorych podana w publikacji *Oral 2019*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 28 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
[&]wykluczono dane dla chorego nr 901-080, u którego odnotowano odstającą wartość % zwiększenia stężenia TG względem wartości początkowych po 12 mies./LOCF. Chory przerwał leczenie na wniosek badacza z powodu nieprzestrzegania zaleceń

W populacji chorych z GLD istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości początkowych dla stężenia HbA1c wykazano po 6, 12, 24, 36 i 48 miesiącach (bez utraty skuteczności w czasie trwania badania). Według autorów badania MET wpływa na istotną klinicznie i statystycznie redukcję parametrów metabolicznych. Wyniki analizy MMRM wskazują na istotną redukcję średniego stężenia HbA1c o -1,4% względem wartości początkowej dla wszystkich chorych i analizowanych wizyt. Po 48 miesiącach wykazano istotną statystycznie redukcję wartości HbA1c o -2,06% względem wartości początkowych. W podgrupach z wyższym stężeniem HbA1c lub TG na początku badania odnotowano większą redukcję średniej wartości HbA1c. W podgrupie chorych na GLD z początkowym stężeniem HbA1c ≥8% obserwowano redukcję średniego stężenie HbA1c o -3,0% względem wartości początkowych.

Wśród chorych z PLD po 12 miesiącach terapii MET zaobserwowano znamienną statystycznie redukcję stężenia HbA1c względem wartości początkowych o -0,6% w populacji ogólnej oraz o -0,9% w podgrupie 1. Wyniki analizy MMRM wykazały istotną statystycznie redukcję średniego stężenia HbA1c o -0,4% w populacji PLD ogółem oraz -0,6% w podgrupie 1 w całym okresie badania. W podgrupie chorych z PLD oraz początkowym stężeniem HbA1c ≥8% odnotowano redukcję średniego stężenia HbA1c o -1,3% względem wartości początkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 9.
Zmiana średniego stężenia HbA1c względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET		
					Średnia (SD)	N	IS*
Lipodystrofia uogólniona							
NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)	**12 mies.**	Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [%]	Populacja FAS	Ogółem	-2,2 (2,15)	59	TAK p≤0,001
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)			Populacja FAS (analiza MMRM)		-2,29 (1,47)^#	41^^	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			Populacja FAS	Nabyta GLD	-2,9 (b/d)	21	b/d
				Wrodzona GLD	-1,8 (b/d)	45	b/d
				HbA1c <6,5% w chwili rozpoczęcia badania	-0,1 (0,35)	14	b/d
				HbA1c ≥6,5% w chwili rozpoczęcia badania	-2,8 (2,08)	45	b/d
				HbA1c ≥7% w chwili rozpoczęcia badania	-2,8 (2,08)	45	b/d
				HbA1c ≥8% w chwili rozpoczęcia badania	-3,0 (2,13)	39	b/d
				TG <2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	-1,6 (1,71)	13	b/d
				TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	-2,3 (2,28)	45	b/d

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET		
					Średnia (SD)	N	IS*
				TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	-3,3 (2,56)	24	b/d
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	-2,4 (2,14)	53	b/d
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	-2,7 (2,10)	47	b/d
NIH 991265/20010769 (Brown *2018, EMA 2018*)			Populacja CFAS	Ogółem	-1,9 (1,81)	30^^^	TAK p≤0,001
NIH 991265/20010769 (*EMA 2018*)			Populacja EEAS[13]**		-2,2 (2,19)	38	TAK p<0,001
			Populacja CEEAS[14]***		-1,8 (1,75)	33	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (*Brown 2018*)	**Ogółem**◊◊◊		Populacja FAS (analiza MMRM)		-1,4 (b/d)^^	b/d	TAK p<0,001
	48 mies.				-2,06 (1,19)^#^^^	11^^	TAK p<0,001

[13] populacja analizowana pod kątem skuteczności
[14] populacja analizowana pod kątem skuteczności z kontrolowanym leczeniem wspomagającym

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET		
					Średnia (SD)	N	IS*
Lipodystrofia częściowa							
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)	**12 mies. /LOCF**	Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [%]	Populacja FAS	Ogółem	-0,6 (1,21)	40◊	TAK p=0,005
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja FAS (analiza MMRM)		-0,5 (1,34)^^,^	31	TAK p=0,024
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			Populacja FAS z wykluczeniem danych dla 1 chorego&		-0,6 (1,22)	36	TAK p=0,005
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja CFAS		-0,4 (b/d)	31	NIE
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)			Populacja FAS	Podgrupa 1 PLD	-0,9 (1,22)	30◊◊	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja FAS (analiza MMRM)		-0,9 (1,31)^^,^	22	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			Populacja FAS z wykluczeniem danych dla 1 chorego&		-0,9 (1,23)	27	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			Populacja FAS	HbA1c <6,5% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD&	0,1 (0,64)	2	b/d
				HbA1c ≥6,5% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD&	-1,0 (1,24)	25	b/d

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET		
					Średnia (SD)	N	IS*
				HbA1c ≥7% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD[&]	-1,1 (1,28)	23	b/d
				HbA1c ≥8% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD[&]	-1,3 (1,33)	18	b/d
				TG <2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD[&]	-0,9 (0,36)	3	b/d
				TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD[&]	-0,9 (1,31)	24	b/d
				TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD[&]	-1,0 (1,62)	15	b/d
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD[&]	-0,9 (1,23)	27	b/d
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD[&]	-0,9 (1,23)	27	b/d
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)			Populacja CFAS	Podgrupa 1 PLD	-0,7 (0,69)	23	TAK p=0,008
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			Populacja EEAS**		-0,9 (1,45)	19	TAK p=0,011

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET		
					Średnia (SD)	N	IS*
			Populacja CEEAS***		-0,5 (0,75)	13	NIE p=0,194
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja FAS	Podgrupa 2 PLD	-1,0 (b/d)	22	TAK p=0,003
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	**Ogółem**◊◊◊		Populacja FAS (analiza MMRM)	Ogółem	-0,4 (0,85)^^,^	37	TAK p=0,007
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)				Podgrupa 1 PLD	-0,6 (1,04)^^,^	27	TAK p<0,001

*p-wartość wskazana przez autorów badania
**chorzy z populacji FAS, u których dokonano pomiaru parametru będącego przedmiotem zainteresowania w 12. mies. i nie wykazano znaczącego naruszenia protokołu badania przed 12. mies.
***wszyscy chorzy z populacji CFAS, u których badany parametr skuteczności został zmierzony w 12. miesiącu i nie mieli poważnych naruszeń protokołu przed 12. miesiącem
^SD obliczono na podstawie SE odczytanego z wykresu
^^zmiana jako LSM
^^^liczba chorych podana w publikacji *Brown 2018*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 54 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
#na podstawie danych odczytanych z wykresu
&wykluczono dane dla chorego nr 901-080 u którego odnotowano odstającą wartość % zwiększenia stężenia TG względem wartości początkowych po 12 mies./LOCF. Chory przerwał leczenie na wniosek badacza z powodu nieprzestrzegania zaleceń
◊liczba chorych podana w publikacji *Oral 2019*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 37 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
◊◊liczba chorych podana w publikacji *Oral 2019*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 28 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
◊◊◊w ogólnej analizie MMRM oceniono średnie poziomy dla wszystkich wizyt

3.10.1.2. Stężenie trójglicerydów

W populacji chorych na GLD leczonych MET po 12 miesiącach terapii zaobserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych kontroli hipertrójglicerydemii, o czym świadczy redukcja stężenia trójglicerydów na czczo o -10,2 mmol/l (z 14,7 do 4,5 mmol/l) w populacji FAS. Podobne wyniki odnotowano w populacji CFAS.

W publikacji *Oral 2019* wskazano, że ponieważ uzyskano skrajnie odstający wynik dla 1 chorego (chory później utracony z badania z powodu nieprzestrzegania zaleceń) wyniki TG na czczo wykazały niewielki średni procentowy wzrost między początkiem badania a miesiącem 12/LOCF. W przypadku wykluczenia danych odstających stężenie TG na czczo zmniejszyło się o 20,8%, ze średniej 12,5 mmol/l na początku badania do 5,4 mmol/l w 12. miesiącu/LOCF (p=0,013).

W podgrupie 1 z populacji PLD odnotowano istotną statystycznie redukcję stężenia TG na czczo o 37,4% z 15,7 mmol/l na początku badania do 6,0 mmol/l w 12. miesiącu/LOCF (p<0,001).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 10.
Średnie stężenie trójglicerydów na czczo na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET					
					Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)*	IS**
					Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia uogólniona										
NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)	**12 mies.**	Stężenie trójglicerydów na czczo [mmol/l]	Populacja FAS	Ogółem	14,7 (25,66)	57***	4,5 (6,10)	57^	-10,2 (22,2)	TAK p=0,001
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)			Populacja CFAS	Ogółem	8,6 (14,4)#	44	3,2 (3,53)#	44	-5,4 (15,5)	TAK p=0,026
Lipodystrofia częściowa										
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies. /LOCF**	Stężenie trójglicerydów na czczo [mmol/l]	Populacja FAS	Ogółem	12,2 (23,10)	40	6,3 (8,99)	37	-5,9 (13,7)	NIE p=0,734
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)			Populacja FAS z wykluczeniem danych dla 1 chorego&		12,5 (23,35)	39	5,4 (7,37)	39^^	-7,1 (17,01)	TAK p=0,013
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja CFAS		11,0 (18,7)#	31	5,1 (5,0)#	31	-5,9 (n/o)	NIE
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			Populacja FAS	Podgrupa 1 PLD	15,2 (26,07)	30	7,2 (10,19)	28	-8,0 (n/o)	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)			Populacja FAS z wykluczeniem danych dla 1 chorego&		15,7 (26,42)	29	6,0 (8,41)	29^^^	-9,7 (n/o)	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja CFAS		12,6 (20,4)#	23	5,4 (5,3)#	23	-7,2 (n/o)	TAK p<0,001

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET					
					Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)*	IS**
					Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja FAS	Podgrupa 2 PLD	20,4 (b/d)	22	7,1 (b/d)	22	-13,3 (n/o)	TAK p<0,001

#SD odczytane na podstawie danych z wykresu
*na podstawie obliczeń własnych
**p-wartość podana przez autorów badania
***liczba chorych podana w publikacji *Brown 2018*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 61 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
^liczba chorych podana w publikacji *Brown 2018*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 58 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
^^liczba chorych podana w publikacji *Oral 2019*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 36 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
^^^liczba chorych podana w publikacji *Oral 2019*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 27 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
&wykluczono dane dla chorego nr 901-080, u którego odnotowano odstającą wartość % zwiększenia stężenia TG względem wartości początkowych po 12 mies./LOCF. Chory przerwał leczenie na wniosek badacza z powodu nieprzestrzegania zaleceń

W populacji chorych na GLD istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości początkowych dla stężenia TG wykazano po 6, 12, 24, 36 i 48 miesiącach (bez utraty skuteczności w czasie trwania badania). Według autorów badania MET wpływa na istotną klinicznie i statystycznie redukcję parametrów metabolicznych. Wyniki analizy MMRM wskazują na istotną zmianę trójglicerydów na czczo (−22,4 mmol/l) względem wartości początkowej dla wszystkich chorych i analizowanych wizyt. Istotną statystycznie redukcję stężenia trójglicerydów o -13,5 mmol/l względem wartości początkowych odnotowano po 48 miesiącach leczenia MET. W podgrupach z wyższym stężeniem HbA1c lub TG na początku badania odnotowano większą redukcję stężenia trójglicerydów. W podgrupie chorych na GLD z początkowym stężeniem HbA1c ≥8% obserwowano redukcję stężenia trójglicerydów o 38,6% względem wartości początkowych.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji *Oral 2019* w populacji FAS z wykluczeniem skrajnie odstającego wyniku chorego nieprzestrzegającego zaleceń lekarskich po 12 miesiącach terapii MET zaobserwowano znamienną statystycznie redukcję stężenia trójglicerydów o -20,8% w populacji ogólnej PLD oraz o -37,4% w podgrupie 1 względem wartości początkowych. Wyniki analizy MMRM wykazały redukcję średniego stężenia trójglicerydów na czczo o -8,3% w populacji PLD ogółem oraz istotną statystycznie redukcję o -18,6% w podgrupie 1 w całym okresie badania. W podgrupie chorych na PLD z początkowym stężeniem HbA1c ≥8% odnotowano redukcję stężenia trójglicerydów o 43,6% względem wartości początkowych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 11.
Zmiana średniego stężenia trójglicerydów na czczo względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET		
					Średnia (SD)	N	IS*
Lipodystrofia uogólniona							
NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)	**12 mies.**	Zmiana stężenia trójglicerydów na czczo względem wartości początkowych [%]	Populacja FAS	Ogółem	-32,1 (71,28)	57	TAK p=0,001
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)			Populacja FAS	Nabyta GLD	-53,5 (b/d)	21	b/d
				Wrodzona GLD	-22,2 (b/d)	45	b/d
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)				HbA1c <6,5% w chwili rozpoczęcia badania	-4,1 (55,58)	14	b/d
				HbA1c ≥6,5% w chwili rozpoczęcia badania	-41,2 (73,97)	43	b/d
				HbA1c ≥7% w chwili rozpoczęcia badania	-41,2 (73,97)	43	b/d
				HbA1c ≥8% w chwili rozpoczęcia badania	-38,6 (78,36)	37	b/d
				TG <2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	6,7 (44,20)	13	b/d
				TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	-42,5 (73,87)	45	b/d
				TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	-72,0 (25,09)	24	b/d

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET		
					Średnia (SD)	N	IS*
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	-39,1 (71,28)	51	b/d
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	-42,9 (72,71)	45	b/d
NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)			Populacja CFAS	Ogółem	-26,5 (76,17)	44^^^	TAK p=0,026
			EEAS**		-49,8 (42,14)	38	TAK p<0,001
			CEEAS***		-46,6 (42,74)	33	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	**12 mies.**	Zmiana stężenia trójglicerydów na czczo względem wartości początkowych [mmol/l]]	Populacja FAS (analiza MMRM)		-12,1 (11,38)#^	40^^	TAK p<0,001
	Ogółem◊◊◊				-22,4 (b/d)^^	b/d	TAK p<0,001
	48 mies.				-13,5 (11,11)#^	13^^	TAK p<0,001
Lipodystrofia częściowa							
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies. /LOCF**	Zmiana stężenia trójglicerydów na czczo względem	Populacja FAS	Ogółem	11,3 (201,21)	37	NIE p=0,734
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja FAS (analiza MMRM)		-16,7 (b/d)	30	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET		
					Średnia (SD)	N	IS*
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)		wartości początkowych [%]	Populacja FAS z wykluczeniem danych dla 1 chorego&		-20,8 (47,93)	39◊	TAK p=0,013
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja CFAS		-19,2 (b/d)	31	NIE
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			Populacja FAS	Podgrupa 1 PLD	5,7 (229,95)	28	NIE p=0,897
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja FAS (analiza MMRM)		-36,2 (b/d)^^	21	b/d
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)			Populacja FAS z wykluczeniem danych dla 1 chorego&		-37,4 (30,81)	29◊◊	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			Populacja FAS	HbA1c <6,5% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD&	-40,8 (27,29)	2	b/d
				HbA1c ≥6,5% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD&	-37,1 (31,57)	25	b/d
				HbA1c ≥7% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD&	-37,2 (32,95)	23	b/d
				HbA1c ≥8% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD&	-43,6 (33,60)	18	b/d

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET		
					Średnia (SD)	N	IS*
				TG <2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD[&]	-20,7 (28,33)	3	b/d
				TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD[&]	-39,5 (31,03)	24	b/d
				TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD[&]	-53,7 (25,21)	15	b/d
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD[&]	-37,4 (30,81)	27	b/d
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD[&]	-37,4 (30,81)	27	b/d
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)			Populacja CFAS	Podgrupa 1 PLD	-34,0 (31,44)	23	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			EEAS**		-41,3 (27,73)	19	TAK p<0,001
			CEEAS***		-39,1 (25,43)	13	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja FAS	Podgrupa 2 PLD	-42,8 (b/d)	22	TAK p<0,001

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET		
					Średnia (SD)	N	IS*
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	**Ogółem**◊◊◊		Populacja FAS (analiza MMRM)	Ogółem	-8,3 (b/d)^^	36	NIE p=0,131
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)				Podgrupa 1 PLD	-18,6 (b/d)	26	TAK p=0,004
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	**12 mies.**	Zmiana stężenia trójglicerydów na czczo względem wartości początkowych [mmol/l]	Populacja FAS (analiza MMRM)	Ogółem	-16,4 (31,2) #^,^^	30	NIE
				Podgrupa 1 PLD	-36,4 (45,83) #^,^^	21	TAK p<0,001
	Ogółem◊◊◊			Ogółem	-8,9 (33,60) #^,^^	36	NIE
				Podgrupa 1 PLD	-18,1 (34,16) #^,^^	26	TAK p=0,027

*p-wartość podana przez autorów badania
**chorzy z populacji FAS, u których dokonano pomiaru parametru będącego przedmiotem zainteresowania w 12. mies. i nie wykazano znaczącego naruszenia protokołu badania przed 12. mies.
***wszyscy chorzy z populacji CFAS, u których badany parametr skuteczności został zmierzony w 12. miesiącu i nie mieli poważnych naruszeń protokołu przed 12. miesiącem
#na podstawie danych odczytanych z wykresu
^SD obliczono na podstawie SE odczytanego z wykresu
^^zmiana jako średnia najmniejszych kwadratów (LSM)
^^^liczba chorych podana w publikacji *Brown 2018*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 54 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
&wykluczono dane dla chorego nr 901-080 u którego odnotowano odstającą wartość % zwiększenia stężenia TG względem wartości początkowych po 12 mies./LOCF. Chory przerwał leczenie na wniosek badacza z powodu nieprzestrzegania zaleceń
◊liczba chorych podana w publikacji *Oral 2019*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 36 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
◊◊liczba chorych podana w publikacji *Oral 2019*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 27 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
◊◊◊w ogólnej analizie MMRM oceniono średnie poziomy dla wszystkich wizyt

3.10.1.3. FPG

Terapia MET prowadzi do istotnej klinicznie i statystycznie redukcji poziomu FPG u chorych na GLD zarówno w populacji FAS (z poziomu 10,2 do 7,0 mmol/l), jak i w populacji CFAS (z 9,9 do 7,4 mmol/l). W przypadku podgrupy kobiet wykazano większą istotną redukcję średniego wyniku FPG niż w przypadku mężczyzn, co może być spowodowane faktem, iż początkowy wynik dla tego parametru u kobiet był wyższy niż w przypadku mężczyzn, zaś wynik po 12 miesiącach w obu podgrupach był zbliżony. Tej różnicy nie wykazano w przypadku populacji CFAS.

W populacji chorych na PLD poziom FPG zmniejszył się o 6,1%, ze średniej 8,8 mmol/l na początku badania do 7,5 mmol/l w 12. miesiącu/LOCF, jednak zmiana nie była znamienna statystycznie. W podgrupie 1 średni poziom FPG zmniejszył się o 13,2% z 10,0 mmol/l na początku badania do 8,1 mmol/l w 12. miesiącu LOCF. Zmiana była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 12.
Poziom FPG na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET					
					Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)#	IS**
					Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia uogólniona										
NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)	**12 mies. /LOCF**	FPG [mmol/l]	Populacja FAS	Ogółem	10,2 (5,05)	59***	7,0 (3,40)	59***	-3,2 (n/o)	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)				Kobiety	10,5 (b/d)	51	7,0 (b/d)	51	-3,5 (n/o)	TAK p<0,001
				Mężczyźni	9,0 (b/d)	15	7,1 (b/d)	15	-1,9 (n/o)	NIE p=0,191
			Populacja CFAS	Ogółem	9,9 (3,9)^	30	7,4 (3,3)^	30	-2,5 (3,74)*	TAK p=0,001
Lipodystrofia częściowa										
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	**12 mies. /LOCF**	FPG [mmol/l]	Populacja FAS	Ogółem	8,8 (4,4)^	40	7,5 (3,2)^	40	-1,3 (6,58)	NIE p=0,219
			Populacja CFAS		8,0 (4,2)^	31	7,4 (3,4)^	31	-0,6 (n/o)	NIE
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)			Populacja FAS	Podgrupa 1 PLD	10,0 (4,36)	30^^	8,1 (3,55)	30^^	-1,9 (4,25)	TAK p=0,023

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET					
					Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)#	IS**
					Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja CFAS		9,2 (4,5)^	23	8,1 (3,4)^	23	-1,1 (9,91)	NIE p=0,6

*w publikacji wskazano 2,3
**p-wartość wskazana w publikacji
***liczba chorych podana w publikacji *Brown 2018*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 62 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
^SD odczytano z wykresu
^^liczba chorych podana w publikacji *Oral 2019*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 29 chorych, wykluczono dane dla chorego nr 901-080, u którego odnotowano odstającą wartość % zwiększenia stężenia TG względem wartości początkowych po 12 mies./LOCF. Chory przerwał leczenie na wniosek badacza z powodu nieprzestrzegania zaleceń
#na podstawie obliczeń własnych

W populacji chorych na GLD istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości początkowych dla FPG wykazano po 6, 12, 24, 36, i 48 miesiącach (bez utraty skuteczności w czasie trwania badania). Wyniki analizy MMRM wskazują na istotną statystycznie zmianę FPG (−2,1 mmol/l) względem wartości początkowej dla wszystkich chorych i analizowanych wizyt ($p<0,001$). Istotną statystycznie zmianę poziomu FPG o -3,57 mmol/l względem wartości początkowych odnotowano po 48 miesiącach terapii MET.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji *Oral 2019* w populacji FAS po 12 miesiącach terapii MET zaobserwowano redukcję poziomu FPG o -1,2 mmol/l w populacji ogólnej PLD oraz o -1,8 mmol/l w podgrupie 1 względem wartości początkowych. Wyniki analizy MMRM wykazały istotną statystycznie redukcję średniego poziomu FPG o -0,8 mmol/l w populacji PLD ogółem oraz istotną statystycznie redukcję o -1,2 mmol/l w podgrupie 1 w całym okresie badania.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 13.
Zmiana średniego poziomu FPG względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET		
					Średnia (SD)	N	IS***
Lipodystrofia uogólniona							
NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)	**12 mies./LOCF**	Zmiana poziomu FPG względem wartości początkowych [mmol/l]	Populacja FAS	Ogółem	-3,0 (4,72)*	59**	TAK p≤0,001
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)			Populacja FAS (analiza MMRM)		-3,06 (2,24)#^	41^^	TAK p<0,001
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)			Populacja FAS	Kobiety	-3,4 (b/d)	51	TAK p<0,001
				Mężczyzni	1,6 (b/d)	15	NIE p=0,191
			Populacja CFAS	Ogółem	-2,3 (b/d)	30	TAK p≤0,001
	Ogółem^^^		Populacja FAS (analiza MMRM)	Ogółem	-2,1 (b/d)	b/d	TAK p<0,001
	48 mies.				-3,57 (2,78)#^	13^^	TAK p<0,001
Lipodystrofia częściowa							
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	**12 mies./LOCF**	Zmiana poziomu FPG względem wartości początkowych [%]	Populacja FAS	Ogółem	-6,1 (b/d)	b/d	NIE p=0,219

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET		
					Średnia (SD)	N	IS***
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)				Podgrupa 1 PLD	-13,2 (b/d)		TAK p=0,023
		Zmiana poziomu FPG względem wartości początkowych [mmol/l]	Populacja FAS	Ogółem	-1,2 (b/d)	40	NIE
			Populacja FAS (analiza MMRM)		-1,2 (2,78)^^, ^	31	TAK p=0,014
			Populacja CFAS		-0,7 (b/d)	31	NIE
			Populacja FAS	Podgrupa 1 PLD	-1,8 (b/d)	30	TAK p=0,023
			Populacja FAS (analiza MMRM)		-1,8 (2,83)^^	22	TAK p<0,001
			Populacja CFAS		-1,1 (b/d)	23	NIE p=0,6
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	**Ogółem^^^**		Populacja FAS (analiza MMRM)	Ogółem	-0,8 (1,82)^^, ^	37	TAK p=0,002
			Populacja FAS (analiza MMRM)	Podgrupa 1 PLD	-1,2 (2,08)^^, ^	27	TAK p<0,001

*reprezentuje redukcję o 20%
**liczba chorych podana w publikacji *Brown 2018*, w publikacji *EMA 2018* wskazano 62 chorych, nieznana jest przyczyna rozbieżności
***p-wartość wskazana w publikacji
#na podstawie danych odczytanych z wykresu
^SD obliczono na podstawie SE odczytanego z wykresu
^^zmiana jako LSM
^^^w ogólnej analizie MMRM oceniono średnie poziomy dla wszystkich wizyt

3.10.1.4. Docelowe wartości parametrów laboratoryjnych

Według danych przedstawionych w publikacji *Brown 2018* w populacji FAS u wysokiego odsetka chorych z GLD osiągnięto docelową redukcję stężenia HbA1c lub trójglicerydów w czasie 12 mies./LOCF. U około 80% chorych z GLD wystąpiła ≥1% redukcja HbA1c lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo zaś u około 66% chorych osiągnięto ≥2% redukcję HbA1c lub ≥40% redukcję stężenia trójglicerydów na czczo. Dane te były spójne także w przypadku populacji CFAS. Co ważne, wyższe odsetki odpowiedzi odnotowywano u chorych z wyższym początkowym stężeniem HbA1c lub trójglicerydów. W podgrupie chorych na GLD z początkowym stężeniem HbA1c ≥8%, ≥1% redukcję stężenia HbA1c lub ≥30% redukcję stężenia trójglicerydów na czczo odnotowano u 94,9% chorych.

W populacji FAS u około 51% chorych z PLD zaobserwowano ≥1% redukcję stężenia HbA1c lub ≥30% redukcję stężenia trójglicerydów na czczo, zaś u około 32% chorych osiągnięto ≥2% redukcję stężenia HbA1c lub ≥40% redukcję stężenia trójglicerydów na czczo. Wyższe odsetki odpowiedzi odnotowano w podgrupie 1, tj., wśród chorych z wyższymi początkowymi wynikami HbA1c lub wyższym stężeniem trójglicerydów. W podgrupie 1 ≥1% redukcja stężeniaHbA1c lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo wystąpiła u około 68% chorych, a najwyższą docelową redukcję (≥2% redukcję stężenia HbA1c lub ≥40% redukcję stężenia trójglicerydów na czczo) zaobserwowano u około 43% chorych. Wyższe odsetki chorych odpowiadających na terapię MET obserwowano w podgrupach z wyższym wyjściowym stężeniem HbA1c lub TG. W podgrupie chorych na PLD z początkowym stężeniem HbA1c ≥8%, ≥1% redukcję stężenia HbA1c lub ≥30% redukcję stężenia trójglicerydów na czczo odnotowano u 83,3% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 14.
Częstość występowania docelowych wartości parametrów laboratoryjnych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					n (%)	N
Lipodystrofia uogólniona						
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	**4. mies.**	≥30% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo	Populacja FAS	Ogółem	n/o (62,5)	b/d
		≥35% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo			n/o (58,3)	b/d
		≥40% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo			n/o (54,2)	b/d
		≥1% redukcja stężenia HbA1c			n/o (34,8)	b/d
		≥1,5% redukcja stężenia HbA1c			n/o (17,4)	b/d
		≥2% redukcja stężenia HbA1c			n/o (17,4)	b/d
	12. mies./ LOCF	≥1% redukcja stężenia HbA1c lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo	Populacja FAS		47 (79,7)	59
				Nabyta GLD	18 (85,7)	21
				Wrodzona GLD	29 (64,4)	45
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)				HbA1c <6,5% w chwili rozpoczęcia badania	5 (35,7)	14
				HbA1c ≥6,5% w chwili rozpoczęcia badania	42 (93,3)	45
				HbA1c ≥7% w chwili rozpoczęcia badania	42 (93,3)	45
				HbA1c ≥8% w chwili rozpoczęcia badania	37 (94,9)	39

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					n (%)	N
				TG <2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	7 (53,8)	13
				TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	39 (86,7)	45
				TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	23 (95,8)	24
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	47 (88,7)	53
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	44 (93,6)	47
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)			Populacja CFAS	Ogółem	n/o (67,3)	b/d
		≥1,5% redukcja stężenia HbA1c lub ≥35% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo	Populacja FAS	Ogółem	44 (74,6)	59
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)				HbA1c <6,5% w chwili rozpoczęcia badania	4 (28,6)	14
				HbA1c ≥6,5% w chwili rozpoczęcia badania	40 (88,9)	45
				HbA1c ≥7% w chwili rozpoczęcia badania	40 (88,9)	45
				HbA1c ≥8% w chwili rozpoczęcia badania	35 (89,7)	39
				TG <2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	6 (46,2)	13
				TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	37 (82,2)	45
				TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	23 (95,8)	24

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					n (%)	N
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	44 (83,0)	53
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	42 (89,4)	47
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)			Populacja CFAS	Ogółem	n/o (63,5)	b/d
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)		≥2% redukcja HbA1c lub ≥40% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo	Populacja FAS	Ogółem	39 (66,1)	59
				HbA1c <6,5% w chwili rozpoczęcia badania	4 (28,6)	14
				HbA1c ≥6,5% w chwili rozpoczęcia badania	35 (77,8)	45
				HbA1c ≥7% w chwili rozpoczęcia badania	35 (77,8)	45
				HbA1c ≥8% w chwili rozpoczęcia badania	30 (76,9)	39
				TG <2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	5 (38,5)	13
				TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	34 (75,6)	45
				TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	22 (91,7)	24
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	39 (73,6)	53
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	37 (78,7)	47
			Populacja CFAS	Ogółem	n/o (57,7)	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					n (%)	N
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)		≥1% redukcja stężenia HbA1c i ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów	Populacja FAS	Ogółem	n/o (55,0)	b/d
		≥1,5% redukcja stężenia HbA1c i ≥35% redukcja stężenia trójglicerydów			n/o (45,0)	b/d
		≥2% redukcja stężenia HbA1c i ≥40% redukcja stężenia trójglicerydów			n/o (38,3)	b/d
		≥1% redukcja stężenia HbA1c lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo	Populacja FAS	Chorzy stosujący insulinę na początku badania	n/o (91,2)*	39
		Stężenie HbA1c <7,0% lub ≥1% redukcja względem wartości początkowej		HbA1c ≥7,0% w chwili rozpoczęcia badania	n/o (88,9)	b/d
		Trójglicerydy <2,26 mmol/l lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych		TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	n/o (75,6)	
		Trójglicerydy <5,65 mmol/l lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych		TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	n/o (91,7)	
Lipodystrofia częściowa						
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	**12. mies./ LOCF**	≥1% redukcja stężenia HbA1c lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo	Populacja FAS	Ogółem PLD	19 (51,4)	37
				Podgrupa 1 PLD	19 (67,9)	28
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)				HbA1c <6,5% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	1 (50,0)	2

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					n (%)	N
				HbA1c ≥6,5% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	18 (69,2)	26
				HbA1c ≥7% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	16 (69,6)	23
				HbA1c ≥8% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	15 (83,3)	18
				TG <2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	2 (66,7)	3
				TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	17 (68,0)	25
				TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	13 (86,7)	15
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	19 (67,9)	28
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	19 (67,9)	28
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja CFAS	Ogółem PLD	12 (41,4)	29
				Podgrupa 1 PLD	12 (54,5)	22
		≥1,5% redukcja stężenia HbA1c lub ≥35% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo	Populacja FAS	Ogółem PLD	14 (37,8)	37
				Podgrupa 1 PLD	14 (50,0)	28
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)				HbA1c <6,5% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	1 (50,0)	2

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					n (%)	N
				HbA1c ≥6,5% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	13 (50,0)	26
				HbA1c ≥7% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	12 (52,2)	23
				HbA1c ≥8% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	12 (66,7)	18
				TG <2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	1 (33,3)	3
				TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	13 (52,0)	25
				TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	11 (73,3)	15
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	14 (29,2)***	48
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	14 (29,2)***	48
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja CFAS	Ogółem PLD	8 (27,6)	29
				Podgrupa 1 PLD	8 (36,4)	22
		≥2% redukcja stężenia HbA1c lub ≥40% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo	Populacja FAS	Ogółem PLD	12 (32,4)	37
				Podgrupa 1 PLD	12 (42,9)	28
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)				HbA1c <6,5% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	1 (50,0)	2

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					n (%)	N
				HbA1c ≥6,5% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	11 (42,3)	26
				HbA1c ≥7% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	11 (47,8)	23
				HbA1c ≥8% w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	11 (61,1)	18
				TG <2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	1 (33,3)	3
				TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	11 (44,0)	25
				TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	10 (66,7)	15
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	12 (42,9)	28
				HbA1c ≥6,5% i/lub TG ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania – podgrupa 1 PLD	12 (42,9)	28
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Populacja CFAS	Ogółem PLD	6 (20,7)	29
				Podgrupa 1 PLD	6 (27,3)	22
		Stężenie HbA1c <7,0%	HbA1c ≥7,0% w chwili rozpoczęcia badania	Ogółem PLD	5 (21,7)	23
		Stężenie HbA1c <7,0% lub ≥1% redukcja względem wartości początkowej			10 (43,5)	23
				Podgrupa 1 PLD	10 (43,5)	23

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					n (%)	N
		Trójglicerydy <2,26 mmol/l lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych	Trójglicerydy ≥2,26 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	Ogółem PLD	n/o (54,8)	15
				Podgrupa 1 PLD	n/o (68,0)	15
		Trójglicerydy <5,65 mmol/l	Trójglicerydy ≥5,65 mmol/l w chwili rozpoczęcia badania	Ogółem PLD	n/o (6,7)	31
		Trójglicerydy <5,65 mmol/l lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych			n/o (86,7)	
				Podgrupa 1 PLD	n/o (86,7)	25

*w tym 16 (41,0%) chorych mogło przerwać stosowanie insuliny w czasie trwania badania i 11 zrobiło to w czasie pierwszego roku stosowania MET
**brak dostępnych danych dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu
***w publikacji *EMA 2018* podano odsetek 50,0%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

3.10.1.5. Stężenie cholesterolu

Średnie zmiany stężenia cholesterolu całkowitego i LDL były spójne ze zmianami w stężeniu trójglicerydów. Według informacji przedstawionych przez autorów nie odnotowano zmian stężenia cholesterolu HDL.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 15.
Średnie stężenie cholesterolu na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET					
					Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (95% CI)*	IS
					Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia uogólniona										
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies.**	Cholesterol całkowity [mmol/l]	Populacja FAS	Ogółem	5,9 (3,66)	62	3,9 (1,30)	62	-2,0 (b/d)	b/d
		Cholesterol LDL [mmol/l]			2,6 (1,35)		2,0 (0,81)		-0,6 (b/d)	
Lipodystrofia częściowa										
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies.**	Cholesterol całkowity [mmol/l]	Populacja FAS	Podgrupa 1 PLD	6,4 (2,80)	29^	5,6 (2,21)	29^	-0,8 (b/d)	b/d
		Cholesterol LDL [mmol/l]			2,8 (1,02)		2,8 (0,77)		0,0 (b/d)	

*na podstawie obliczeń własnych
^wykluczono dane dla chorego nr 901-080, u którego odnotowano odstającą wartość % zwiększenia stężenia TG względem wartości początkowych po 12 mies./LOCF. Chory przerwał leczenie na wniosek badacza z powodu nieprzestrzegania zaleceń

W populacji chorych z GLD po 12 miesiącach terapii MET zaobserwowano redukcję stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL o odpowiednio -2,3 mmol/l i -0,9 mmol/l, co odpowiada średniej procentowej zmianie -28% i -24%.

W podgrupie 1 chorych z PLD średnia zmiana w stężeniu cholesterolu całkowitego wyniosła -0,9 mmol/l (-11%), a cholesterolu LDL -0,3 mmol/l (-4%) po 12 miesiącach leczenia MET względem wartości początkowych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Zmiana stężenia cholesterolu względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					Średnia (SD)	N
Lipodystrofia uogólniona						
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies. /LOCF**	Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych [mmol/l]	Populacja FAS	Ogółem	-2,3 (2,91)	62
		Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych [%]			-28,0 (b/d)	
		Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mmol/l]			-0,9 (1,29)	
		Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [%]			-24,0 (b/d)	
Lipodystrofia częściowa						
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies. /LOCF**	Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych [mmol/l]	Populacja FAS	Podgrupa 1 PLD	-0,9 (1,52)	29^
		Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych [%]			-11,0 (b/d)	
		Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mmol/l]			-0,3 (0,66)	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					Średnia (SD)	N
		Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [%]			-4,0 (b/d)	

^wykluczono dane dla chorego nr 901-080, u którego odnotowano odstającą wartość % zwiększenia stężenia TG względem wartości początkowych po 12 mies./LOCF. Chory przerwał leczenie na wniosek badacza z powodu nieprzestrzegania zaleceń

3.10.1. Stężenie hormonów

Test OGTT (od 1,75 g/kg do 75 g glukozy podanej doustnie) wykonywano w celu oceny wpływu terapii MET na tolerancję glukozy. U chorych z GLD po 4 miesiącach terapii MET zarówno na czczo (0 minut), jak i po 3 godzinach wykazano redukcję stężenia glukozy. Dalsze obniżenie wykazano po 8 miesiącach. Wyniki te utrzymały się przez 12 miesięcy terapii – średnia (SD) zmiana stężenia glukozy względem wartości początkowych we wszystkich punktach czasowych (0 do 180 minut) w czasie OGTT po 12 miesiącach terapii wynosiła u chorych z GLD -4,2 (5,23) mmol/l, a u chorych z PLD -0,8 (2,40) mmol/l.

Profile glikemii w osoczu w odpowiedzi na test tolerancji insuliny (wstrzyknięcie 0,2 j. insuliny/kg masy ciała) w grupie GLD wykazały, że średni poziom glikemii w odpowiedzi na dożylną próbę insulinową był znacznie niższy po 4. miesiącu leczenia MET, co jest zgodne ze zwiększoną wrażliwością na insulinę. Podobne wyniki odnotowano w 8. i 12. miesiącu terapii w tej samej grupie. Zbliżone obserwacje uzyskano również w podgrupie PLD, chociaż dane były dostępne dla mniejszej liczby chorych.

Wpływ MET na stężenie insuliny na czczo (marker insulinooporności) był badany u chorych, którzy nie otrzymywali jednocześnie insulinoterapii. Mediana zmiany stężenia insuliny na czczo od wizyty początkowej do 12. miesiąca / LOCF wynosiła -20,6 mj./l wśród 28 chorych z grupy GLD z danymi uwzględnionymi w analizie i 1,5 mj./l wśród 14 chorych w podgrupie PLD z dostępnymi danymi.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 17.
Zmiana OGTT i stężenia insuliny względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					Średnia (SD)	N
Lipodystrofia uogólniona						
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies.**	Zmiana stężenia glukozy względem wartości początkowych we wszystkich punktach czasowych (0 do 180 minut) w czasie OGTT [mmol/l]	Populacja FAS	Ogółem	-4,2 (5,23)	49
	12 mies. /LOCF	Zmiana stężenia insuliny na czczo [mj./l]		Chorzy którzy nie otrzymywali jednocześnie insulinoterapii	-20,6 (b/d)*	28
Lipodystrofia częściowa						
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies.**	Zmiana stężenia glukozy względem wartości początkowych we wszystkich punktach czasowych (0 do 180 minut) w czasie OGTT [mmol/l]	Populacja FAS	Podgrupa 1 PLD	-0,8 (2,40)	20**
	12 mies. /LOCF	Zmiana stężenia insuliny na czczo [mj./l]		Podgrupa 1 PLD – chorzy, którzy nie otrzymywali jednocześnie insulinoterapii	1,5 (b/d)*	14

*wynik jako mediana
**chorzy dla których dane były dostępne

3.10.1. Zastosowanie leczenia wspomagającego

W publikacji *Brown 2018* wskazano, że wśród chorych z GLD przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe i leki obniżające stężenie lipidów w chwili rozpoczęcia badania

odpowiednio 7 (21,9%) z 32 chorych i 8 (23,5%) z 34 chorych mogło przerwać stosowanie tych leków w wyniku zastosowania MET. W odniesieniu do insuliny odsetek ten wyniósł 41%.

W populacji chorych z PLD pojedynczy chorzy mogli przerwać stosowanie leków przeciwcukrzycowych i leków obniżających stężenie lipidów w wyniku leczenia MET.

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 18.
Częstość przerwania stosowania leczenia wspomagającego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					n (%)	N
Lipodystrofia uogólniona						
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	**12 mies.**	Przerwanie stosowania leczenia wspomagającego	Populacja FAS	Chorzy stosujący insulinę w chwili rozpoczęcia badania	16 (41,0)	39
				Chorzy przyjmujący doustne leki przeciwcukrzycowe	7 (21,9)	32
				Chorzy przyjmujący leki obniżające stężenie lipidów	8 (23,5)	34
Lipodystrofia częściowa						
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	**12 mies.**	Przerwanie stosowania leczenia wspomagającego	Populacja FAS	Chorzy stosujący insulinę w chwili rozpoczęcia badania	0 (0,0)	19
				Chorzy przyjmujący doustne leki przeciwcukrzycowe	1 (3,6)	28
				Chorzy przyjmujący leki obniżające stężenie lipidów	1 (2,9)	34

3.10.2. Parametry dotyczące funkcjonowania wątroby

3.10.2.1. Poziom aminotransferaz

Wśród chorych z GLD odnotowano istotną statystycznie redukcję poziomu AlAT (p=0,010). Natomiast redukcja poziomu AspAT nie była istotna statystycznie. W populacji PLD zmiany w poziomach enzymów wątrobowych nie były istotne statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 19.
Średni poziom aminotransferaz na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET					
					Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)*	IS^
					Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia uogólniona										
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies.**	AlAT [j./l]	Populacja FAS	Ogółem	111,9 (112,62)	62	76,3 (160,24)	62	-35,6 (105,4)	TAK p=0,010
		AspAT [j./l]			75,0 (71,07)		63,1 (143,35)		-11,9 (87,97)	NIE p=0,291
Lipodystrofia częściowa										
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)	**12 mies**.	AlAT [j./l]	Populacja FAS	Ogółem	54,8 (b/d)	40	59,9 (b/d)	40	5,1 (n/o)	NIE p=0,941
				Podgrupa 1 PLD	39,2 (28,02)	29^^	34,5 (22,94)	29^^	-4,7 (13,43)	NIE p=0,070
		AspAT [j./l]		Ogółem	38,4 (b/d)	40	35,8 (b/d)	40	-2,6 (n/o)	NIE p=0,198
				Podgrupa 1 PLD	31,9 (19,64)	29^^	25,8 (13,15)	29^^	-6,1 (17,89)	NIE p=0,077

*na podstawie obliczeń własnych
^p-wartość wskazana przez autorów publikacji
^^wykluczono dane dla chorego nr 901-080, u którego odnotowano odstającą wartość % zwiększenia stężenia TG względem wartości początkowych po 12 mies./LOCF. Chory przerwał leczenie na wniosek badacza z powodu nieprzestrzegania zaleceń

U większości chorych z GLD w chwili rozpoczęcia badania występowały podwyższone poziomy enzymów wątrobowych (74% chorych z AlAT >GGN i 55% chorych z AspAT >GGN). U tych chorych odnotowano znaczącą redukcję stężenia AspAT i AlAT po terapii MET. W populacji chorych na GLD średnia redukcja poziomu AlAT i AspAT po 12 miesiącach stosowania MET względem wartości początkowych wyniosła odpowiednio 53,1 j/l oraz 23,8 j./l.

Redukcja poziomu aminotransferaz była obserwowana także w 1 podgrupie chorych z PLD, aczkolwiek była ona niższa niż w grupie GLD. Prawdopodobnie wynika to z faktu, iż w tej grupie chorych na początku badania występowały niższe poziomy AspAT i AlAT (29% chorych z AlAT >górna granica normy (GGN) i 23% chorych z AspAT >GGN).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 20.
Zmiana poziomu aminotransferaz względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	Średnia (SD)	N	IS**
Lipodystrofia uogólniona							
NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)	**12 mies./LOCF**	Zmiana poziomu AlAT względem wartości początkowych [j./l]*	Populacja FAS	Ogółem	-53,1 (126,6)	62	TAK p=0,010
		Zmiana poziomu AspAT względem wartości początkowych [j./l]			-23,8 (142,38)		NIE p=0,291
Lipodystrofia częściowa							
NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)	**12 mies.**	Zmiana poziomu AlAT względem wartości początkowych [j./l]	Populacja FAS	Ogółem	-0,4 (b/d)	40	NIE p=0,941
				Podgrupa 1 PLD	-5,0 (11,95)	29^	NIE p=0,070
		Zmiana poziomu AspAT względem wartości początkowych [j./l]		Ogółem	-5,1 (b/d)	40	NIE p=0,198
				Podgrupa 1 PLD	-6,0 (14,77)	29^	NIE p=0,077

*zmiany obserwowano już od 4.mies.
**p-wartość wskazana przez autorów publikacji
^wykluczono dane dla chorego nr 901-080, u którego odnotowano odstającą wartość % zwiększenia stężenia TG względem wartości początkowych po 12 mies./LOCF. Chory przerwał leczenie na wniosek badacza z powodu nieprzestrzegania zaleceń

3.10.2.2. Objętość wątroby

W populacji GLD odnotowano istotną statystycznie redukcję objętości wątroby względem wartości początkowych o średnio -33,8% po 12 miesiącach terapii MET.

Istotną statystycznie redukcję objętości wątroby po 12 miesiącach stosowania MET względem wartości początkowych zaobserwowano zarówno w populacji PLD ogółem, jak i w podgrupie 1. W populacji PLD ogółem odnotowano średnią procentową zmianę -13,4%. Natomiast w podgrupie 1 średnia procentowa zmiana wyniosła -12,4%.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 21.
Zmiana objętości wątroby względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	Średnia (SD)	N
Lipodystrofia uogólniona						
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	**12 mies.**	Zmiana objętości wątroby względem wartości początkowych [%]	Populacja FAS	Ogółem	-33,8 (b/d)^	12*
Lipodystrofia częściowa						
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	**12 mies./LOCF**	Zmiana objętości wątroby względem wartości początkowych [%]	Populacja FAS	Ogółem	-13,4 (b/d)^^	9*
				Podgrupa 1 PLD	-12,4 (b/d)^^^	8*

*chorzy z oceną objętości wątroby
^p≤0,001
^^p=0,004
^^^p=0,011

W populacji pediatrycznej zmiana objętości wątroby w 12. miesiącu badania względem wartości początkowych wyniosła -35,1%.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Zmiana objętości wątroby względem wartości początkowych w populacji pediatrycznej

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	Średnia (SD)	N
Populacja pediatryczna						
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies.**	Zmiana objętości wątroby względem wartości początkowych [%]	Populacja FAS	Chorzy <18 r.ż. (GLD)	-35,1 (b/d)	7*

*chorzy z oceną objętości wątroby

Wśród chorych na GLD terapia MET doprowadziła do istotnej statystycznie redukcji objętości wątroby z 3357,7 ml na początku badania do 2193,0 w 12. miesiącu/LOCF.

W populacji PLD ogółem odnotowano znamienną statystycznie zmianę ze średniej objętości wątroby wynoszącej 2624,6 ml na początku badania do 2169,0 ml po 12 miesiącach leczenia MET (p=0,004). Natomiast w podgrupie 1 zaobserwowano istotną statystycznie zmianę z 2411,7 ml na początku badania do 2013,3 ml po 12 miesiącach stosowania MET (p=0,011).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 23.
Średnia objętość wątroby na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET					
					Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)*	IS^
					Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia uogólniona										
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	**12 mies./LOCF**	Objętość wątroby [ml]	Populacja FAS	Ogółem	3357,7 (1121,7)	12**	2193,0 (589,01)	12**	-1164,7 (n/o)	TAK p≤0,001
Lipodystrofia częściowa										
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	**12 mies.**	Objętość wątroby [ml]	Populacja FAS	Ogółem	2624,6 (947,03)^^	9**	2169,9 (710,23)^^	9**	-454,7 (341,80)	TAK p=0,004
				Podgrupa 1 PLD	2411,7 (750,80)^^	8**	2013,3 (590,76)^^	8**	-398,4 (328,62)	TAK p=0,011

*na podstawie obliczeń własnych
**chorzy z oceną objętości wątroby
^p-wartość wskazana przez autorów publikacji
^^SD na podstawie danych odczytanych z wykresu

U około 91% chorych na GLD wystąpiła redukcja objętości wątroby. Wśród chorych z populacji PLD redukcję objętości wątroby odnotowano u około 63% chorych.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Częstość występowania zmiany objętości wątroby

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					n (%)	N
Lipodystrofia uogólniona						
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies.**	Redukcja objętości wątroby	Populacja FAS	Chorzy z GLD, którzy mogli być ocenieni pod kątem zmian objętości wątroby	19 (90,5)^#	21
		Redukcja obserwowana we wszystkich ocenach po rozpoczęciu badania			15 (71,4)*	
		Redukcja obserwowana we wszystkich ocenach po ≥12. mies. leczenia			4 (19,0)	
Lipodystrofia częściowa						
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies.**	Redukcja objętości wątroby	Populacja FAS	Chorzy z PLD, którzy mogli być ocenieni pod kątem zmian objętości wątroby	5 (62,5)^^	8
		Redukcja objętości wątroby obserwowana we wszystkich ocenach po rozpoczęciu badania**			4 (50,0)	
		Redukcja obserwowana we wszystkich ocenach po ≥12. mies. leczenia			1 (12,5)	

*4 z tych chorych miało tylko 1 lub 2 oceny
**u 1 z tych chorych po rozpoczęciu badania były tylko 2 oceny
^redukcja u tych chorych mieściła się w zakresie od 7% do 71%, przy czym u większości chorych (12 z 19) wynosiła ≥30%
^^redukcja mieściła się w zakresie od 8 do 51%; u pozostałych 3 chorych nie odnotowano redukcji we wszystkich ocenach
#u pozostałych 2 chorych z GLD wykazano redukcję, ale nie we wszystkich ocenach

W populacji pediatrycznej u wszystkich chorych, u których oceniano zmianę objętości wątroby odnotowano jej redukcję.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 25.
Częstość występowania zmiany objętości wątroby w populacji pediatrycznej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					n (%)	N
Populacja pediatryczna						
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies.**	Redukcja objętości wątroby	Chorzy <18 r.ż.	Chorzy z GLD, którzy mogli być ocenieni pod kątem zmian objętości wątroby	13 (100,0)^	13
		Redukcja obserwowana we wszystkich ocenach po rozpoczęciu badania			10 (76,9)*	
		Redukcja obserwowana we wszystkich ocenach po ≥12. mies. leczenia			3 (23,1)	

*2 z tych chorych miało tylko 1 lub 2 oceny
^redukcja u tych chorych mieściła się w zakresie od 7% do 64%, przy czym u większości chorych (8 z 13) wynosiła ≥30%

3.10.3. Powstawanie przeciwciał

Wśród 13 chorych z PLD, u których wystąpiły przeciwciała neutralizujące, u 6 chorych odnotowano samoistne ustąpienie neutralizującego efektu działania przeciwciał podczas leczenia MET. W grupie chorych na GLD u 15 na 25 chorych, u których wystąpiły przeciwciała neutralizujące, zaobserwowano ustąpienie neutralizującego efektu działania przeciwciał w trakcie trwania terapii.

Należy podkreślić, że u żadnego z chorych nie odnotowano całkowitej utraty skuteczności leczenia, a zwiększenie dawki najprawdopodobniej rozwiązałoby potencjalne problemy związane z powstawaniem przeciwciał. Ponadto należy zauważyć, że u około połowy chorych zaobserwowano ustąpienie neutralizującego efektu działania przeciwciał jeszcze podczas terapii MET.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 26.
Częstość powstawania przeciwciał

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Podgrupa	MET	
					n (%)	N
Lipodystrofia uogólniona						
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies.**	Przeciwciała dodatnie anty-MET	Populacja FAS	Ogółem	48 (96,0)	50^
		Przeciwciała ujemne anty-MET			2 (4,0)	
		Występowanie przeciwciał neutralizujących			25 (50,0)*	
		Ustąpienie neutralizującego efektu działania przeciwciał			15 (60,0)**	25
Lipodystrofia częściowa						
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	**12 mies.**	Przeciwciała dodatnie anty-MET	Populacja FAS	Ogółem PLD	29 (93,5)	31^
		Przeciwciała ujemne anty-MET			2 (6,5)	
		Występowanie przeciwciał neutralizujących			9 (29,0)	
		Występowanie przeciwciał neutralizujących		Podgrupa 1 PLD	13 (n/o)***	b/d
		Ustąpienie neutralizującego efektu działania przeciwciał			6 (46,2)	13
		Przeciwciała dodatnie anty-MET		Podgrupa 1 PLD	21 (91,3)	23^
		Przeciwciała ujemne anty-MET			2 (8,7)	
		Występowanie przeciwciał neutralizujących			6 (26,1)	

*łącznie 20 z tych 25 chorych zauważyło osłabienie skuteczności leczenia
**wśród pozostałych 10 chorych tylko u 4 chorych nie odnotowano wpływu na skuteczność leczenia
***tylko u 5 chorych nie odnotowano wpływu na skuteczność leczenia
^u chorych z danymi dot. przeciwciał

3.11. Ocena skuteczności MET na podstawie badań jednoramiennych

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę skuteczności MET na podstawie wyników badań jednoramiennych: *FHA101 (Ajluni 2016)*, *Akinci 2021a*, *Alfadhel 2026*, *Brown 2017*,

Ebihara 2025, Javor 2005, *Javor 2005a*, *Lee 2019, Mosbah 2022*, *Simha 2012, Safar Zadeh 2013, Vatier 2016* i *Vieira 2022.*

W badaniu *Javor 2005* uczestniczyli chorzy na lipodystrofię uogólnioną, a w badaniu *Simha 2012* chorzy na lipodystrofię częściową. Badanie *Brown 2017* uwzględniało populację pediatryczną. Natomiast w badaniu *Javor 2005a* brali udział chorzy na ciężkie postaci LD. W badaniach *Safar Zadeh 2013, Vatier 2016* i *Mosbah 2022* analizowano wyniki chorych z różnymi postaciami lipodystrofii. Do badania *Akinci 2021a* włączono chorych z PLD oraz z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby. W badaniu *Ebihara 2025* udział wzięli japońscy chorzy z LD, leczeniu MET w ramach badania klinicznego *KUTR-003-2* oraz chorzy, którym przepisano metreleptynę po raz pierwszy po wprowadzeniu leku na rynek, bez wcześniejszego udziału w badaniach klinicznych. W badaniu *Alfadhel 2026* uczestniczyli chorzy na wrodzoną uogólnioną LD z regionu Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej. W badaniu *FHA101 (Ajluni 2016)* uczestniczyli chorzy z PLD leczeni MET w ramach programu rozszerzonego dostępu.

Wyniki leczenia MET w krótkim okresie obserwacji oceniano w badaniu *Javor 2005a* i *Simha 2012* (odpowiednio 6,6 mies. i 6 mies.). W badaniach *Javor 2005* i *Vatier 2016* okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. W badaniu *Mosbah 2022* dane zbierano retrospektywnie, z czego dla odpowiedzi krótkoterminowej przyjęto okres obserwacji wynoszący 12 mies., a dla odpowiedzi długoterminowej okres obserwacji ≥15 miesięcy. Długookresową ocenę skuteczności MET przeprowadzono w badaniach *Lee 2019* (24 mies.), *Safar Zadeh 2013* (25,8 mies.) oraz *Brown 2017* (61 mies.). W badaniu *Akinci 2021a* i *FHA101 (Ajluni 2016)* okres obserwacji wynosił 12 mies. W badaniu *Ebihara 2025* i *Alfadhel 2026* przedstawiono wyniki odpowiednio dla 12 mies. i 3 lat oraz dla 24 mies. i >3 lata.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- parametry metaboliczne;
- stężenie hormonów;
- hiperfagia;
- parametry dotyczące masy i składu ciała;
- zastosowanie leczenia wspomagającego;
- zmiany dotyczące wzrostu i dojrzałości;
- parametry dotyczące funkcjonowania wątroby;

- parametry dotyczące funkcjonowania nerek.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach

3.11.1. Parametry metaboliczne

U chorych na GLD terapia metreleptyną doprowadziła do poprawy kontroli glikemii, o czym świadczy istotna statystycznie redukcja stężenia HbA1c i FPG, która utrzymywała się przez okres 12 i 24 miesięcy. W badaniu *Javor 2005* wykazano, że u chorych na GLD terapia MET doprowadziła do 63% redukcji średniego stężenia trójglicerydów. Poziom cholesterolu LDL uległ znacznemu obniżeniu, podobnie jak poziom cholesterolu całkowitego. Zaobserwowane poziomy cholesterolu HDL były niskie na początku badania i nie uległy istotnej zmianie w czasie 12 miesięcy leczenia.

W przypadku lipodystrofii częściowej w badaniu *Simha 2012* nie wykazano znamiennej statystycznie redukcji parametrów metabolicznych po 6 miesiącach terapii. Istotną statystycznie redukcję stężenia HbA1c i FPG odnotowano natomiast po 12 i 24 miesiącach leczenia MET, co może sugerować, że ocena skuteczności terapii po 6 miesiącach jest zbyt wczesna. W badaniu *Akinci 2021a* w okresie 12 mies. obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia TG, obniżeniu uległy również stężenia FPG oraz HbA1c. Nie były to jednak zmiany istotne statystycznie.

W populacji chorych ogółem obserwowano istotną statystycznie poprawę w wynikach stężenia HbA1c, glukozy, trójglicerydów w okresie od 6,6 mies. do 25,8 mies. (badania *Brown 2017 Javor 2005a* i *Safar Zadeh 2013*). W badaniu *Vatier 2016* zmiana stężenia FPG oraz zmiana cholesterolu LDL i HDL była nieistotna statystycznie. W badaniu *Javor 2005a* terapia MET u chorych z ciężkimi postaciami lipodystrofii doprowadziła do znacznego zmniejszenia stężenia trójglicerydów, glukozy na czczo oraz HbA1c. Wyniki były istotne statystycznie.

W populacji pediatrycznej ogółem odnotowano istotną statystycznie redukcję w stężeniu HbA1c, trójglicerydów oraz FPG zarówno po 12, jak i 61 miesiącach terapii MET. W podgrupie nastolatków utrzymywanie się istotnej statystycznie poprawy w okresie 61 miesięcy odnotowano w odniesieniu do stężenia HbA1c, glukozy, trójglicerydów i całkowitego cholesterolu. Natomiast w populacji dzieci istotną statystycznie redukcję raportowano jedynie w przypadku poziomu C-peptydu po 61 miesiącach leczenia. W długim okresie obserwacji u chorych, którzy rozpoczęli terapię metreleptyną jako dzieci obserwowano istotnie

statystycznie niższe stężeni HbA1c w porównaniu z chorymi rozpoczynającymi leczenie MET w wieku nastoletnim (p=0,006). W przypadku innych parametrów metabolicznych nie wykazano różnicy względem wieku rozpoczęcia terapii.

W badaniu *Ebihara 2025* u większości chorych wartość HbA1c oraz stężenie TG zmniejszyły się już w drugim miesiącu leczenia, a następnie pozostawały stabilne przez okres 7 lat. W analizie uwzględniającej typ lipodystrofii redukcja stężenia TG była większa u chorych z lipodystrofią uogólnioną niż częściową w każdym z ocenianych punktów czasowych, tj. po 1, 2 i 3 latach leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Średni wynik parametrów metabolicznych na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)[#]	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia uogólniona									
Ebihara 2025	**12 mies.**	HbA1c[##]	Ogółem	9,48 (b/d)	5	6,46 (b/d)	5	-31,6 (b/d)[### **]	b/d
	3 lata			8,86 (b/d)	5	6,84 (b/d)	5	-19,2 (b/d)[### **]	b/d
Javor 2005	**12 mies.**	HbA1c [%]	Ogółem	9,0 (1,55)*	15	7,1 (1,94)*	15	-1,9 (n/o)	TAK p<0,001
Lee 2019				8,6 (2,4)	73	6,0 (1,3)	39	-2,6 (n/o)	TAK p<0,05***
	24 mies.			8,6 (2,4)	73	6,2 (1,6)	38	-2,4 (n/o)	
Ebihara 2025	**12 mies.**	Trójglicerydy [mg/dl]	Ogółem	505,5 (b/d)	6	206,8 (b/d)	6	-48,7 (b/d)[### **]	b/d
	3 lata			580,0 (b/d)	5	247,6 (b/d)	5	-40,0 (b/d)[### **]	b/d
Javor 2005	**12 mies.**		Ogółem	1 380,0 (1936,49)*	15	516,0 (914,02)*	15	-864,0 (n/o)	TAK p<0,001
Javor 2005	**12 mies.**	FPG [mg/dl]	Ogółem	205,0 (73,59)*	15	126,0 (42,60)*	15	-79,0 (n/o)	TAK p<0,001
Lee 2019				188 (83)	73	110 (44)	39	-78 (n/o)	TAK p<0,05***
	24 mies.			188 (83)	73	116 (43)	38	-72 (n/o)	
Javor 2005	**12 mies.**	Cholesterol całkowity [mg/dl]	Ogółem	284,0 (154,92)*	15	167,0 (81,33)*	15	-117,0 (n/o)	TAK p<0,01
		Cholesterol LDL [mg/dl]		139,0 (61,97)*		85,0 (27,11)*		-54,0 (n/o)	TAK p<0,01

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)#	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
		Cholesterol HDL [mg/dl]		31,0 (11,62)*		29,0 (7,75)*		-2,0 (60,53)	NIE p=0,9
		Białko C-reaktywne [mg/dl]		0,81 (0,89)*		0,67 (46,48)*		-0,14 (0,62)	NIE p=0,4
Lipodystrofia częściowa									
Ebihara 2025	**12 mies.**	HbA1c##	Ogółem	6,53 (b/d)	4	6,00 (b/d)	4	-8,1 (b/d)### **	b/d
	3 lata			6,53 (b/d)	4	6,35 (b/d)	4	-2,7 (b/d)### **	b/d
Akinci 2021a	**12 mies.**	HbA1c [%]	Ogółem	8,9 (1,9)	19	8,2 (1,9)	19	-0,7 (1,63)	NIE p=0,077
Simha 2012	**6 mies.**			6,5 (1,7)	24	6,5 (2,0)	19	0,0 (0,0)	NIE p=0,59
Lee 2019	**12 mies.**			8,1 (2,1)	42	7,5 (1,9)	33	-0,6 (n/o)	TAK p<0,05***
	24 mies.			8,1 (2,1)	42	7,4 (1,7)	24	-0,7 (n/o)	
Akinci 2021a	**12 mies.**	FPG [mg/dl]	Ogółem	193 (84)	19	164 (67)	19	-29 (61,6)	NIE p=0,055
Simha 2012	**6 mies.**			111,4 (37,2)	24	101,6 (28,4)	20	-9,8 (21,91)	NIE p=0,06
Lee 2019	**12 mies.**			173 (82)	42	135 (59)	33	-38 (n/o)	TAK p<0,05***
	24 mies.			173 (82)	42	137 (63)	24	-36 (n/o)	
Simha 2012	**6 mies.**	Całkowity cholesterol [mg/dl]	Ogółem	206 (59)	24	200 (94)	24	-6,0 (28,31)	NIE p=0,31
		HDL [mg/dl]	Ogółem	33,7 (7,5)	24	34,7 (7,7)	24	1,0 (5,84)	NIE p=0,41

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)[#]	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Akinci 2021a	**12 mies.**	Trójglicerydy [mg/dl]	Ogółem	576 (766,2)[#]	19	301 (261,3)[#]	19	-275 (440,47)	TAK p=0,014
Ebihara 2025	**12 mies.**		Ogółem	367,5 (b/d)	4	346,3 (b/d)	4	-8,4 (b/d)[###] **	b/d
	3 lata			367,5 (b/d)	4	352,0 (b/d)	4	12,9 (b/d)[###] **	b/d
Lipodystrofia									
Ebihara 2025	**12 mies.**	HbA1c[##]	Ogółem	8,17 (b/d)	9	6,26 (b/d)	9	-21,1 (b/d)[###] **	b/d
	3 lata			7,82 (b/d)	9	6,62 (b/d)	9	-11,8 (b/d)[###] **	b/d
Javor 2005a	**6,6 mies.^^**	HbA1c [%]	Ogółem	8,5 (0,95)*	10	6,7 (1,26)*	10	-1,8 (1,54)	TAK p=0,005
Brown 2017	**12 mies.^^^**		Ogółem	8,3 (2,4)	53	6,5 (1,8)	53	-1,8 (n/o)	TAK p<0,0001
			Dzieci	6,1 (1,5)	19	5,3 (1,1)	19	-0,8 (1,37)	TAK p=0,02
			Nastolatkowie	9,6 (1,9)	34	7,1 (1,8)	34	-2,5 (n/o)	TAK p<0,0001
Vatier 2016	**12 mies.**		Ogółem	8,5 (1,60)*	16	7,5 (1,20)*	16	-1,0 (1,22)	TAK p=0,005
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**		Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	7,9 (2,08)*	27	6,3 (1,04)*	27	-1,6 (2,22)	TAK p=0,0009
Brown 2017	**61 mies.[&]**		Ogółem	8,3 (2,4)	53	7,3 (1,92)^*	47	-1,0 (n/o)	TAK
			Dzieci	6,1 (1,5)	19	6,3 (b/d)^	b/d	0,2 (n/o)	NIE
			Nastolatkowie	9,6 (1,9)	34	7,9 (b/d)^	b/d	-1,7 (n/o)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)#	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Ebihara 2025	**12 mies.**	Trójglicerydy [mg/dl]	Ogółem	450,3 (b/d)	10	262,6 (b/d)	10	-32,6 (b/d)### **	b/d
	3 lata			485,6 (b/d)	9	294,0 (b/d)	9	-16,5 (b/d)### **	b/d
Javor 2005a	**6,6 mies.^^**		Ogółem	1 206 (1865,74)*	10	226 (180,25)*	10	-980 (721,24)	TAK p=0,002
Brown 2017	**12 mies.^^^**		Ogółem	496 (1543)^*	53	211 (415)^*	53	-285 (n/o)	TAK
			Dzieci	260 (405)^*	19	184 (235)^*	19	-76 (n/o)	NIE
			Nastolatkowie	704 (2746)^*	34	221 (566)^*	34	-483 (n/o)	TAK
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**		Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	952 (1512,08)*	27	303 (337,75)*	27	-649,0 (779,90)	TAK p=0,0002
Brown 2017	**61 mies.&**		Ogółem	496 (1543)^*	53	207 (418)^*	47	-289 (n/o)	TAK
			Dzieci	260 (405)^*	19	194 (b/d)^	b/d	-66 (n/o)	NIE
			Nastolatkowie	704 (2746)^*	34	203 (b/d)^	b/d	-501 (n/o)	TAK
Vatier 2016	**12 mies.**	Trójglicerydy [mmol/l]	Ogółem	4,6 (3,60)*	16	3,4 (3,60)*	16	-1,2 (2,00)	TAK p=0,03
Javor 2005a	**6,6 mies.^^**	FPG [mg/dl]	Ogółem	220 (85,38)*	10	144 (41,11)*	10	-76 (85,18)	TAK p=0,02
Brown 2017	**12 mies.^^^**		Ogółem	176 (81)	53	121 (61)	53	-55 (n/o)	TAK p<0,0001
			Dzieci	115 (43)	19	94 (26)	19	-21 (59,29)	NIE p=0,14
			Nastolatkowie	210 (78)	34	136 (70)	34	-74 (n/o)	TAK p<0,0001

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)#	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**		Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	178 (77,94)*	27	117 (46,77)*	27	-61,0 (100,38)	TAK p=0,004
Brown 2017	**61 mies.&**		Ogółem	176 (81)	53	134 (75,4)^*	47	-42 (n/o)	TAK
			Dzieci	115 (43)	19	125 (b/d)^	b/d	10 (n/o)	NIE
			Nastolatkowie	210 (78)	34	151 (b/d)^	b/d	-59 (n/o)	TAK
Vatier 2016	**12 mies.**	FPG [mmol/l]	Ogółem	7,5 (2,00)*	16	7,0 (3,20)*	16	-0,5 (2,89)	NIE p=0,5
Brown 2017	**12 mies.^^^**	Całkowity cholesterol [mg/dl]	Ogółem	209 (102)^*	53	143 (36)^*	53	(n/o)	TAK
			Dzieci	157 (37)^*	19	139 (35)^*	19	(n/o)	NIE
			Nastolatkowie	241 (119)^*	34	145 (39)^*	34	(n/o)	TAK
	61 mies.&		Ogółem	209 (102)^*	53	156 (48)^*	47	(n/o)	TAK
			Dzieci	157 (37)^*	19	152 (n/o)^	b/d	(n/o)	NIE
			Nastolatkowie	241 (119)^*	34	161 (n/o)^	b/d	(n/o)	TAK
Brown 2017	**12 mies.^^^**	LDL [mg/dl]	Ogółem	96 (51)	53	75 (28)	53	-21 (41,17)	TAK p=0,0005
			Dzieci	74 (34)	19	72 (32)	19	-2 (17,16)	NIE p=0,4
			Nastolatkowie	115 (56)	34	76 (25)	34	-39 (n/o)	TAK p<0,0001
	61 mies.&		Ogółem	96 (51)	53	79 (28)^*	47	-17 (n/o)	TAK&&
			Dzieci	74 (34)	19	71 (n/o)^	b/d	-3 (n/o)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)#	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
			Nastolatkowie	115 (56)	53	85 (n/o)^	b/d	-30 (n/o)	TAK
Vatier 2016	**12 mies.**	Cholesterol LDL [mmol/l]	Ogółem	2,5 (1,20)*	16	2,0 (0,08)*	16	-0,5 (1,28)	NIE p=0,14
Brown 2017	**12 mies.^^^**	HDL [mg/dl]	Ogółem	29 (9)	53	28 (8)	53	-1 (57,65)	NIE p=0,9
			Dzieci	30 (10)^*	19	29 (9)^*	19	-1 (n/o)	NIE
			Nastolatkowie	28 (10)^*	34	28 (7)^*	34	0 (n/o)	NIE
	61 mies.&		Ogółem	29 (9)	53	31 (8)^*	47	2 (n/o)	NIE
			Dzieci	30 (10)^*	19	31 (n/o)	b/d	1 (n/o)	NIE
			Nastolatkowie	28 (10)^*	53	31 (n/o)	b/d	3 (n/o)	NIE
Vatier 2016	**12 mies.**	Cholesterol HDL [mmol/l]	Ogółem	0,7 (0,16)*	16	0,8 (0,16)*	16	0,1 (0,33)	NIE p=0,24
Brown 2017	**12 mies.^^^**	C-peptyd [ng/ml]	Ogółem	5,9 (4,0)	53	4,8 (3,4)	53	-1,1 (3,59)	TAK p=0,03
			Dzieci	7,8 (5,2)^*	19	5,3 (3,4)^*	19	-2,5 (n/o)	NIE
			Nastolatkowie	4,7 (3,5)^*	34	4,6 (3,5)^*	34	-0,1 (n/o)	NIE
	61 mies.&		Ogółem	5,9 (4,0)	53	4,6 (4,8)^*	47	-1,3 (n/o)	TAK
			Dzieci	7,8 (5,2)^*	19	5,2 (n/o)^	b/d	-2,6 (n/o)	TAK
			Nastolatkowie	4,7 (3,5)^*	34	4,2 (n/o)^	b/d	-0,5 (n/o)	TAK

#na podstawie obliczeń własnych
##wartość HbA1c została przeliczona na wartość zgodną z Krajowym Programem Standaryzacji Glikohemoglobiny
###procentowa zmiana względem wartości początkowej. Średnia indywidualnych zmian procentowych, obliczanych dla każdego chorego według wzoru: „(wartość w danym punkcie czasowym − wartość przed rozpoczęciem leczenia)/wartość przed rozpoczęciem leczenia”

*SD obliczone na podstawie wartości SE z publikacji
**wartość podana przez autorów publikacji
***dla wszystkich punktów czasowych obserwacji w porównaniu z punktem początkowym z korektą Bonferroniego dla porównań wielokrotnych
^wartość odczytana z wykresu
^^średnia, SD: 1,4 mies.
^^^średnia, SD: 0,2 mies.
&średnia, SD: 39 mies.
&&istotność odczytana z wykresu, w publikacji podano informację o braku IS, przyczyna rozbieżności nie jest znana

U chorych na GLD leczenie metreleptyną obniżyło stężenie trójglicerydów z mediany 441 mg/dl na początku badania do 176 mg/dl w czasie 12 miesięcy, z utrzymywaniem się poprawy w okresie 24 miesięcy. Znamienne statystycznie wyniki odnotowano również w odniesieniu do wydalania insuliny z moczem, zarówno u chorych z GLD, jak i w podgrupie chorych z PLD. W badaniu *Mosbah 2022* po 12 i ≥15 miesiącach obserwacji wśród chorych z lipodystrofią ogółem odnotowano istotną statystycznie redukcję stężenia HbA1c i trójglicerydów w surowicy, a w 12. mies. całkowitego cholesterolu, w porównaniu do wartości początkowych.

Znamienną statystycznie redukcję stężenia trójglicerydów raportowano w badaniu *Brown 2017* w pediatrycznej populacji chorych ogółem oraz w podgrupie nastolatków. Zmiany istotnej statystycznie nie odnotowano natomiast w podgrupie dzieci.

W badaniu *Alfadhel 2026* po 24 miesiącach stosowania metreleptyny w populacji ogółem wykazano istotne statystycznie obniżenie wartości HbA1c, stężenia glukozy na czczo i TG.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 28.
Mediana wyników parametrów metabolicznych na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS*
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Lipodystrofia uogólniona									
*Alfadhel 2026^^*	**24 mies.##**	HbA1c [%]	Ogółem	5,9 (5,2; 12,1)	15	5,5 (5,2; 8,1)	15	-0,9 (-4,0; -0,2)* ^^^	TAK p=0,001
	24 mies.##		Chorzy z HbA1c ≥6,5% na początku badania	12,1 (11,1; 15,0)	7	8,1 (5,4; 9,0)	7	-4,0 (-8,2; -2,6)* ^^^	TAK p=0,02
	24 mies.##		Chorzy z TG ≥1,69 mmol/l na początku badania	5,9 (5,2; 11,5)	11	5,4 (4,9; 7,4)	11	-0,9 (-4,5; -0,1)* ^^^	TAK p=0,005
	24 mies.##		Chorzy z TG ≥2,26 mmol/l na początku badania	9,5 (5,5; 13,2)	8	5,5 (5,0; 8,6)	8	-2,7 (-5,7; -0,4)* ^^^	TAK p=0,02
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**		Ogółem	8,4 (6,5; 9,9)	28	6,8 (5,6; 7,4)	23	-1,6 (b/d)	TAK p<0,0001
	≥15 mies.			8,4 (6,5; 9,9)	28	6,9 (5,5; 8,7)	20	-1,5 (b/d)	TAK p<0,01
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	HbA1c [mmol/mol]	Ogółem	68 (48; 85)	28	51 (38; 57)	23	-17 (b/d)	TAK p<0,0001
	≥15 mies.			68 (48; 85)	28	52 (37; 72)	20	-16 (b/d)	TAK p<0,01
Lee 2019	**12 mies.**	TG [mg/dl]	Ogółem	441 (230; 1164)	73	176 (106; 332)	39	-265 (b/d)	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS*
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
	24 mies.			441 (230; 1164)	73	171 (87; 337)	38	-270 (b/d)	TAK p<0,05**
Alfadhel 2026^^	**24 mies.##**	TG na czczo [mmol/l]	Ogółem	2,5 (1,5; 5,7)	13	1,3 (0,7; 2,1)	13	-0,8 (-5,2; -0,4)* ^^^	TAK p=0,01
	24 mies.##		Chorzy z HbA1c ≥6,5% na początku badania	12,4 (5,2; 18,0)	4	1,9 (0,9; 5,8)	4	-8,6 (-15,7; -3,2)* ^^^	NIE p=0,13
	24 mies.##		Chorzy z TG ≥1,69 mmol/l na początku badania	3,8 (2,0; 9,6)	10	1,3 (0,7; 2,0)	10	-2,7 (-9,4; -0,5)* ^^^	TAK p=0,002
	24 mies.##		Chorzy z TG ≥2,26 mmol/l na początku badania	4,7 (2,9; 18,0)	7	1,5 (0,7; 2,3)	7	-3,9 (-14,3; -1,1)* ^^^	TAK p=0,02
Mosbah 2022^	**12 mies.**	TG w surowicy [mmol/l]	Ogółem	3,6 (1,7; 8,5)	28	2,2 (1,1; 3,7)	23	-1,4 (b/d)	TAK p<0,001
	≥15 mies.			3,6 (1,7; 8,5)	28	1,9 (1,3; 3,3)	19	-1,7 (b/d)	TAK p<0,01
Mosbah 2022^	**12 mies.**	Całkowity cholesterol [mmol/l]	Ogółem	4,6 (3,9; 4,9)	28	3,5 (3,6; 4,3)	23	-1,1 (b/d)	TAK p=0,02
	≥15 mies.			4,6 (3,9; 4,9)	28	3,8 (3,5; 4,5)	15	-0,8 (b/d)	TAK p<0,01
Mosbah 2022^	**12 mies.**	Cholesterol LDL [mmol/l]	Ogółem	2,3 (1,5; 3,1)	17	2,2 (1,9; 2,4)	18	-0,1 (b/d)	NIE p=0,80
	≥15 mies.			2,3 (1,5; 3,1)	17	2,2 (1,7; 2,6)	18	-0,1 (b/d)	NIE p=0,68

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS*
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Cholesterol HDL [mmol/l]	Ogółem	0,8 (0,5; 1,0)	28	0,8 (0,6; 0,9)	23	0,0 (b/d)	NIE p=0,47
	≥15 mies.			0,8 (0,5; 1,0)	28	0,8 (0,7; 1,1)	17	0,0 (b/d)	NIE p=0,06
Lee 2019	**12 mies.**	Wydalanie glukozy z moczem [g/24 godz.]	Ogółem	5,1 (0,8; 26)	73	0,3 (0,1; 2,9)	39	-4,8 (b/d)	TAK p<0,05**
	24 mies.			5,1 (0,8; 26)	73	0,8 (0,2; 4,9)	38	-4,3 (b/d)	
*Alfadhel 2026^^*	**24 mies.##**	FPG [mmol/l]	Ogółem	6,4 (4,6; 15,8)	10	5,0 (4,7; 6,2)	10	-1,2 (-87; -0,1)* ^^^	TAK p=0,01
	24 mies.##		Chorzy z HbA1c ≥6,5% na początku badania	16,5 (10,3; 24,0)	4	7,0 (4,9; 11,0)	4	-8,1 (-17,3; -3,9)* ^^^	NIE p=0,13
	24 mies.##		Chorzy z TG ≥1,69 mmol/l na początku badania	6,6 (4,4; 15,0)	7	4,8 (4,3; 5,3)	7	-1,3 (-8,7; -0,1)* ^^^	TAK p=0,02
	24 mies.##		Chorzy z TG ≥2,26 mmol/l na początku badania	8,7 (6,0; 16,5)	5	5,2 (4,8; 8,5)	5	-3,9 (-9,8; -0,5)* ^^^	NIE p=0,06
Lipodystrofia częściowa									
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	HbA1c [%]	Ogółem	7,7 (7,1; 9,1)	19	7,7 (7,4; 9,5)	18	0,0 (b/d)	NIE p=0,45
	≥15 mies.			7,7 (7,1; 9,1)	19	8,0 (7,6; 8,5)	16	0,3 (b/d)	NIE p=0,73

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS*
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	HbA1c [mmol/mol]	Ogółem	61 (54; 76)	19	61 (57; 80)	18	0,0 (b/d)	NIE p=0,45
	≥15 mies.			61 (54; 76)	19	64 (60; 69)	16	3 (b/d)	NIE p=0,73
Simha 2012	**6 mies.**	TG [mg/dl]	Ogółem	287 (214; 259)	24	210 (139; 333)	24	-77 (b/d)	TAK p=0,001
Lee 2019	**12 mies.**			422 (234; 910)	42	311 (179; 498)	33	-111 (b/d)	NIE p=0,065
	24 mies.			422 (234; 910)	42	324 (200; 481)	24	-98 (b/d)	
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	TG w surowicy [mmol/l]	Ogółem	3,3 (1,9; 9,9)	19	2,5 (1,6; 5,3)	19	-0,8 (b/d)	TAK p<0,01
	≥15 mies.			3,3 (1,9; 9,9)	19	5,2 (2,2; 11,3)	16	1,9 (b/d)	NIE p=0,94
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Całkowity cholesterol [mmol/l]	Ogółem	4,6 (3,9; 6,5)	18	3,8 (3,4; 5,5)	14	-0,8 (b/d)	NIE p=0,51
	≥15 mies.			4,6 (3,9; 6,5)	18	4,9 (3,9; 5,5)	12	0,3 (b/d)	NIE p=0,85
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Cholesterol LDL [mmol/l]	Ogółem	2,3 (1,8; 2,8)	12	2,0 (1,6; 2,6)	11	-0,3 (b/d)	NIE p=0,76
	≥15 mies.			2,3 (1,8; 2,8)	12	1,9 (1,5; 3,8)	10	-0,4 (b/d)	NIE p>0,99
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Cholesterol HDL [mmol/l]	Ogółem	0,8 (0,5; 0,8)	18	0,9 (0,8; 0,9)	14	0,1 (b/d)	TAK p=0,05

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS*
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
	≥15 mies.			0,8 (0,5; 0,8)	18	0,8 (0,4; 1,0)	15	0,0 (b/d)	NIE p=0.80
Lee 2019	**12 mies.**	Wydalanie glukozy z moczem [g/24 godz.]	Ogółem	4,0 (0,2; 14,1)	42	2,4 (0,3; 15,7)	33	-1,6 (b/d)	TAK p=0,005
	24 mies.			4,0 (0,2; 14,1)	42	2,3 (0,3; 9,6)	24	-1,7 (b/d)	
Lipodystrofia									
Mosbah 2022^	**12 mies.**	HbA1c [%]	Ogółem	8,1 (7,1; 9,9)	47	7,2 (6,2; 8,0)	43	-0,9 (b/d)	TAK p<0,001
	≥15 mies.			8,1 (7,1; 9,9)	47	7,7 (6,7; 8,5)	36	-0,4 (b/d)	TAK p=0,04
Mosbah 2022^	**12 mies.**	HbA1c [mmol/mol]	Ogółem	65 (54; 85)	47	55 (44; 64)	43	-10 (b/d)	TAK p<0,001
	≥15 mies.			65 (54; 85)	47	61 (50; 69)	36	-4,0 (b/d)	TAK p=0,04
Brown 2017	**12 mies.*** **	TG [mg/dl]	Ogółem	374 (190; 1065)^	53	189 (112; 334)^	53	-185 (b/d)	TAK p<0,0001
			Dzieci	228 (149; 374)^	19	177 (122; 273)^	19	-51 (b/d)	NIE p=0,2
			Nastolatkowie	556 (254; 2727)^	34	226 (107; 393)^	34	-330 (b/d)	TAK p<0,0001
Mosbah 2022^	**12 mies.**	TG [mmol/l]	Ogółem	3,6 (1,8; 9,6)	47	2,2 (1,2; 4,1)	40	-1,4 (b/d)	TAK p=0,0001
	≥15 mies.			3,6 (1,8; 9,6)	47	2,8 (1,3; 5,0)	35	-0,8 (b/d)	TAK p=0,05

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS*
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Całkowity cholesterol [mmol/l]	Ogółem	4,6 (3,9; 5,7)	46	3,6 (3,5; 4,4)	34	-1,0 (b/d)	TAK p=0,03
	≥15 mies.			4,6 (3,9; 5,7)	46	4,1 (3,6; 5,3)	27	-0,5 (b/d)	NIE p=0,19
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Cholesterol LDL [mmol/l]	Ogółem	2,3 (1,8; 2,8)	29	2,2 (1,8; 2,5)	29	-0,1 (b/d)	NIE p=0,99
	≥15 mies.			2,3 (1,8; 2,8)	29	2,1 (1,7; 2,7)	28	-0,2 (b/d)	NIE p=0,67
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Cholesterol HDL [mmol/l]	Ogółem	0,8 (0,5; 1,0)	46	0,8 (0,7; 0,9)	37	0,0 (b/d)	NIE p=0,07
	≥15 mies.			0,8 (0,5; 1,0)	46	0,8 (0,6; 1,0)	32	0,0 (b/d)	NIE p=0,16

#na podstawie obliczeń własnych
##2±1 lat
*na podstawie danych przedstawionych w publikacji
**dla wszystkich punktów czasowych obserwacji w porównaniu z punktem początkowym z korektą Bonferroniego dla porównań wielokrotnych
***średnia, SD: 0,2 mies.
^mediana (25., 75. percentyl)
^^mediana (IQR)
^^^różnica median (95% CI)

W badaniu *Alfadhel 2026* klinicznie istotną odpowiedź, zdefiniowaną jako obniżenie wartości HbA1c o ≥1 punkt procentowy, uzyskała około połowa ocenianych chorych, w tym około jedna czwarta chorych obserwowanych przez ponad 3 lata. W porównaniu z wartością początkową zmniejszył się również odsetek chorych z HbA1c ≥6,5%. Klinicznie istotne obniżenie stężenia TG obserwowano przez cały okres obserwacji.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 29.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
Lipodystrofia uogólniona					
Alfadhel 2026	**24 mies.***	HbA1c ≥6,5%	Ogółem	4 (26,7)	15
	>3 lata			6 (40,0)	15
	24 mies.*	≥1% redukcja HbA1c względem wartości początkowej	Ogółem	7 (46,7)	15
	>3 lata			4 (26,7)	15
	24 mies.*	TG na czczo ≥1,69 mmol/]	Ogółem	4 (30,8)	13
	>3 lata			3 (23,1)	13
	24 mies.*	≥30% redukcja TG względem wartości początkowej	Ogółem	8 (61,5)	13
	>3 lata			9 (69,2)	13

*2±1 lat

W badaniu *Akinci 2021a* obserwowano istotną statystycznie zmianę względem wartości początkowej dla stężenia TG.

W badaniu *FHA101* wartość HbA1c systematycznie zmniejszała się względem wartości początkowej w okresie 12 miesięcy leczenia MET. Stężenie FPG początkowo wzrosło po 3 miesiącach, natomiast po 12 miesiącach stężenie FPG było niższe niż na początku badania. W przypadku TG obserwowano podobną jak dla HbA1c tendencję do zmniejszania się wartości względem wartości początkowej. W podgrupach chorych z wyższymi początkowymi wartościami HbA1c, FPG lub TG po roku leczenia MET odnotowano liczbowo większe średnie obniżenie poszczególnych parametrów metabolicznych niż w całej populacji chorych z częściową lipodystrofią. Ze względu na charakter programu rozszerzonego dostępu nie zdefiniowano formalnej hipotezy statystycznej ani nie zaplanowano formalnego testowania statystycznego. Wyniki przedstawiono jako średnie zmiany.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 30.
Zmiana wyników parametrów metabolicznych po 12 miesiącach terapii względem wartości początkowej

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Zmiana względem wartości początkowej		IS**
				Średnia (SD)	N	
Lipodystrofia częściowa						
Akinci 2021a	**12 mies.**	HbA1c [%]	Ogółem	-5,79 (13,60)	19	NIE p=0,252
FHA101 (Ajluni 2016)	**12 mies.**		Ogółem	-0,88 (1,75)*	8	Nie obliczano
			Chorzy z HbA1c ≥8,0% na początku badania	-1,44 (2,08)*	5	Nie obliczano
Akinci 2021a	**12 mies.**	TG [%]	Ogółem	-8,59 (12,96)	19	TAK p=0,006
FHA101 (Ajluni 2016)	**12 mies.**	TG [mg/dl]	Ogółem	-119,8 (237,87)*	8	Nie obliczano
			Chorzy z TG ≥200 mg/dl na początku badania	-184,4 (285,10)*	5	Nie obliczano
FHA101 (Ajluni 2016)	**12 mies.**	FPG [mg/dl]	Ogółem	-42,0 (63,36)*	8	Nie obliczano
			Chorzy z FPG ≥126 mg/dl na początku badania	-49,7 (64,03)*	7	Nie obliczano

*SD obliczone na podstawie wartości SE z publikacji
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji

Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie metreleptyną w poszczególnych podtypach lipodystrofii w populacji pediatrycznej. Należy jednak mieć na uwadze, że podgrupy te charakteryzowały się niewielką liczbą chorych.

Szczegółowe informacje zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 31.
Zmiana wyników parametrów metabolicznych po 12 miesiącach terapii względem wartości początkowej – analiza w podgrupach

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Zmiana względem wartości początkowej		IS**
				Średnia (SD)	N	
Lipodystrofia						
Brown 2017	**12 mies.***	HbA1c [%]	CGL typ 1	-2,3 (1,9)	16	TAK
			CGL typ 2	-1,7 (1,5)	16	TAK
			AGL	-2,0 (2,2)	8	TAK
			FPL	-1,1 (2,4)	8	NIE
			Atypowa progeria	-1,7 (1,9)	5	NIE
Brown 2017	**12 mies.***	FPG [mg/dl]	CGL typ 1	-69 (81)	16	TAK
			CGL typ 2	-42 (75)	16	TAK
			AGL	-69 (86)	8	NIE
			FPL	-41 (70)	8	NIE
			Atypowa progeria	-49 (51)	5	NIE
Brown 2017	**12 mies.***	Całkowity cholesterol [mg/dl]	CGL typ 1	-69 (63)	16	TAK
			CGL typ 2	-29 (34)	16	TAK
			AGL	-48 (108)	8	NIE
			FPL	-103 (92)	8	TAK
			Atypowa progeria	-143 (225)	5	NIE
Brown 2017	**12 mies.***	LDL [mg/dl]	CGL typ 1	-38 (35)	16	TAK
			CGL typ 2	-18 (19)	16	TAK
			AGL	-0,6 (75)	8	NIE
			FPL	-29 (4,2)	8	NIE
			Atypowa progeria	-91 (67)	5	NIE
Brown 2017	**12 mies.***	HDL [mg/dl]	CGL typ 1	-0,1 (9,3)	16	NIE
			CGL typ 2	-0,1 (9,0)	16	NIE
			AGL	0,4 (5,2)	8	NIE
			FPL	-0,8 (2,8)	8	NIE
			Atypowa progeria	0 (9,4)	5	NIE

*średnia, SD: 0,2 mies.
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji

Tabela 32.
Zmiana wyników parametrów metabolicznych po 12 miesiącach terapii względem wartości początkowej – analiza w podgrupach

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Zmiana względem wartości początkowej		IS**
				Mediana (25., 75. percentyl)	N	
Lipodystrofia						
Brown 2017	**12 mies.***	C-peptyd [ng/ml]	CGL typ 1	-0,8 (-3,2; 0,8)	16	NIE
			CGL typ 2	-0,9 (-2; 0,8)	16	NIE
			AGL	-2,1 (-4,2; -0,1)	8	NIE
			FPL	-0,1 (-1,9; 2,0)	8	NIE
			Atypowa progeria	-0,6 (-3,7; 1,9)	5	NIE
Brown 2017	**12 mies.***	TG [mg/dl]	CGL typ 1	-218 (-2009; 30)	16	TAK
			CGL typ 2	-48 (-241; -3)	16	TAK
			AGL	-153 (-1005; -15)	8	TAK
			FPL	-215 (-4459; -84)	8	TAK
			Atypowa progeria	-348 (-4052; 124)	5	NIE

*średnia, SD: 0,2 mies.
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji

W populacji chorych na lipodystrofię uogólnioną wrażliwość na insulinę uległa znacznej poprawie podczas leczenia. Stała szybkości usuwania glukozy na podstawie wartości K, uzyskana z testów tolerancji insuliny wzrosła. Był to wynik istotny statystycznie.

Poziomy glukozy zarówno na czczo, jak i po 2 godzinach uległy znacznemu obniżeniu, zbliżając się do poziomów obserwowanych u osób bez cukrzycy. Wyniki te utrzymywały się przez 12 miesięcy terapii MET. W przypadku 6 chorych niestosujących egzogennej insuliny wartości początkowe i końcowe krzywych glikemii były podobne jak w populacji ogólnej. Dodatkowo w porównaniu z wartościami wyjściowymi poziomy insuliny osiągnęły szczyt wcześniej, a całkowita ilość insuliny wydzielanej w odpowiedzi na glukozę po 12 miesiącach była mniejsza, co jest równoznaczne z poprawą reaktywności i wrażliwości na insulinę.

W populacji chorych na lipodystrofię częściową zaobserwowano natomiast znaczący spadek średniej wartości K w dożylnym teście tolerancji glukozy. Zmiany były istotne statystycznie.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 33.
Średni wynik parametrów dotyczących wrażliwości na insulinę na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy		Populacja	MET					
					Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
					Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Lipodystrofia uogólniona										
Javor 2005	**12 mies.**	Wartość K w dożylnym teście tolerancji glukozy [%/min]		Ogółem	0,0074 (n/o)	15	0,0155 (n/o)	13	0,0081 (n/o)	TAK p<0,001
Javor 2005	**12 mies.**	Poziom glukozy w surowicy przed i po podaniu 0,2 jednostki insuliny/kg [mg/dl]	0 min.	Ogółem	188 (n/o)	15	125 (n/o)	15	-63 (n/o)	TAK p<0,001
			5 min.		183 (n/o)		123 (n/o)		-60 (n/o)	
			10 min.		175 (n/o)		113 (n/o)		-62 (n/o)	
			15 min.		166 (n/o)		100 (n/o)		-66 (n/o)	
			20 min.		161 (n/o)		87,5 (n/o)		-73,5 (n/o)	
			30 min.		150 (n/o)		76,8 (n/o)		-73,2 (n/o)	
Javor 2005	**12 mies.**	Poziom glukozy [mg/dl]^^	0 min.	Ogółem	196 (n/o)	14^	127 (n/o)	14^	-69 (n/o)	TAK p<0,001
			30 min.		290 (n/o)		204 (n/o)		-86 (n/o)	
			60 min.		332 (n/o)		249 (n/o)		-83 (n/o)	
			90 min.		344 (n/o)		250 (n/o)		-94 (n/o)	
			120 min.		316 (n/o)		224 (n/o)		-92 (n/o)	

Badanie	OBS	Punkt końcowy		Populacja	MET					
					Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
					Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
			180 min.		268 (n/o)		179 (n/o)		-89 (n/o)	
Javor 2005	**12 mies.**	Poziom glukozy [mg/dl]^^	0 min.	Chorzy nieotrzymujących egzogennej insuliny	201 (n/o)	6	116 (n/o)	6	-85 (n/o)	TAK p<0,01
			30 min.		295 (n/o)		173 (n/o)		-122 (n/o)	
			60 min.		334 (n/o)		204 (n/o)		-130 (n/o)	
			90 min.		358 (n/o)		195 (n/o)		-163 (n/o)	
			120 min.		312 (n/o)		176 (n/o)		-136 (n/o)	
			180 min.		274 (n/o)		152 (n/o)		-122 (n/o)	
Javor 2005	**12 mies.**	Poziom insuliny [µj./ml]^^	0 min.	Chorzy nieotrzymujących egzogennej insuliny	43,6 (n/o)	6	26,4 (n/o)	6	-17,2 (n/o)	NIE
			30 min.		67,9 (n/o)		96,1 (n/o)		28,2 (n/o)	
			60 min.		91,8 (n/o)		85,0 (n/o)		-6,8 (n/o)	
			90 min.		100,0 (n/o)		81,4 (n/o)		-18,6 (n/o)	
			120 min.		89,6 (n/o)		66,8 (n/o)		-22,8 (n/o)	
			180 min.		77,9 (n/o)		53,9 (n/o)		-24,0 (n/o)	
Lipodystrofia częściowa										
Simha 2012	**6 mies**.	Wartość K w dożylnym teście tolerancji glukozy [%]		Ogółem	1,02 (0,54)	20	1,25 (0,53)	15	0,23 (0,28)	TAK p=0,007

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
				Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
		Glukoza AUC^^^		18 839 (3 385)	13	182 221 (4 018)	11	163 382 (474 434,05)	NIE p=0,28

*w badaniu *Javor 2005* z wykresu odczytano średnie, odstąpiono od odczytywania SD ze względu nieczytelność wykresu i zbyt wysokie ryzyko błędu związane z odczytem
**na podstawie obliczeń własnych
***na podstawie danych przedstawionych w publikacji
^badaniu nie podano jednego chorego z cukrzycą typu 1
^^po doustnym podaniu glukozy w dawce 1,75-75 g/kg
^^^mierzone tylko u osób nieotrzymujących insuliny lub doustnej terapii hipoglikemizującej

U chorych, u których zastosowano klamry normoglikemiczno-hiperinsulinowe wskaźnik zużycia glukozy istotnie statystycznie wzrósł podczas leczenia metreleptyną z 2,72 do 5,44 mg/kg nietłuszczowej masy ciała/min, co wskazuje na poprawę wrażliwości całego organizmu na insulinę. Wyniki te były istotne statystycznie.

Wydzielanie insuliny w fazie wczesnej nie zwiększyło się znacząco po 1 roku leczenia metreleptyną. Wskaźnik ostrej odpowiedzi insulinowej (AIR) x M/I uległ statystycznie istotnemu zwiększeniu względem wartości początkowej po 12 miesiącach leczenia MET.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 34.
Średni wynik parametrów dotyczący wydzielania insuliny i zużycia glukozy na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
				Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Lipodystrofia									
Vatier 2016	**12 mies.**	Wydzielanie insuliny w fazie wczesnej [pmol/kg/min]	Ogółem	88,9 (110,0)	16	128,8 (145,6)	16	39,9 (116,26)	NIE p=0,19
Vatier 2016	**12 mies.**	Wskaźnik zużycia glukozy (*M-value*) [mg/kg nietłuszczowej masy ciała/min]	Chorzy, u których zastosowano klamry normoglikemiczno-hiperinsulinowe	2,72 (2,74)	12	5,44 (4,12)	12	2,72 (1,94)	TAK p=0,0005
		Wskaźnik zużycia glukozy do stężenia insuliny (M/I) [mg/kg nietłuszczowej masy ciała/min/pmol/l]	Chorzy, u których zastosowano klamry normoglikemiczno-hiperinsulinowe	0,013 (0,02)	12	0,031 (0,03)	12	0,018 (0,02)	TAK p=0,02
			Chorzy, u których zastosowano klamry hiperglikemiczne	0,072 (b/d)^	4	0,077 (b/d)	4	0,005 (b/d)	b/d
		Wskaźnik AIR x M/I	Ogółem	6,3 (15,2)	16	9,2 (12,4)	16	2,9 (4,46)	TAK p=0,02
		Wskaźnik wydolności komórek beta trzustki (DI) AIR x *M-value*	Chorzy, u których zastosowano klamry normoglikemiczno-hiperinsulinowe	175,56 (b/d)^	12	727,0 (b/d)	12	551,44 (b/d)	b/d

*obliczono na podstawie wartości SE z publikacji
**na podstawie obliczeń własnych
***na podstawie danych przedstawionych w publikacji
^obliczone na podstawie danych dla poszczególnych chorych

3.11.2. Stężenie hormonów

W populacji chorych z GLD w czasie 12 miesięcy przyjmowania MET stężenie leptyny w surowicy chorych wzrosło i utrzymywał się w normie. U chorych na GLD odnotowano również znamienny statystycznie wzrost stężenia IGF-1, co jest spójne z poprawą wrażliwości na insulinę. Istotny statystycznie wzrost raportowano także w odniesieniu do hormonu wzrostu na czczo.

Wśród chorych na lipodystrofię ogółem odnotowano wzrost stężenia leptyny i redukcję poziomu insuliny na czczo. Zmiany były znamienne statystycznie.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Średnie stężenie hormonów na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
				Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Lipodystrofia uogólniona									
Javor 2005	**12 mies.**	Leptyna [ng/ml]	Ogółem	1,6 (0,77)	15	21,1 (18,59)	15	19,5 (n/o)	TAK p<0,001
		IGF-1 [ng/ml]		171,0 (120,06)		274,0 (170,41)		103,0 (n/o)	TAK p<0,05
		Hormon wzrostu na czczo [ng/ml]		0,6 (0,39)		1,8 (1,94)		1,2 (n/o)	TAK p<0,05
		TSH [µj./ml]		1,36 (1,08)		1,25 (1,39)		-0,11 (0,62)	NIE p=0,5
		Wolna tyroksyna [ng/dl]		1,0 (0,0)		1,1 (0,0)		0,1 (1,5)	NIE p=0,8
Lipodystrofia									
Javor 2005a	**6,6 mies.^**	Leptyna [ng/dl]	Ogółem	1,4 (0,95)	10	25,7 (28,46)	10	24,3 (17,88)	TAK p=0,002
		Insulina na czczo [µj./ml]		46,4 (41,11)		24,8 (23,40)		-21,6 (17,81)	TAK p=0,004
Vatier 2016	**12 mies.**	Insulina na czczo [pmol/l]		259,2 (324,80)	16	380,9 (503,20)	16	121,7 (1239,34)	NIE p=0,7

*obliczone na podstawie SE
**na podstawie obliczeń własnych
***na podstawie danych przedstawionych w publikacji
^średnia, SD: 1,4 mies.

W populacji chorych z PLD po 6 miesiącach terapii MET odnotowano znaczący spadek stężenia insuliny na czczo oraz wartości AUC dla insuliny podczas OGTT. Stężenie leptyny w surowicy wzrosło względem wartości początkowej o 42,5 ng/ml. Były to wyniki istotne statystycznie.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 36.
Mediana stężenia hormonów na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS**
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Lipodystrofia częściowa									
Simha 2012	**6 mies.**	Leptyna w surowicy [ng/ml]	Ogółem	5,6 (4,5; 7,6)	24	48,1 (25,2; 68,0)	24	42,5	TAK p<0,0001
		Insulina na czczo* [µj/ml]		35,3 (20,7; 91,9)	11	18,7 (17,8; 28,8)	9	-16,6	TAK p=0,04
		Insulina AUC*		39 521 (19 172; 70 095)		19 133 (14 889; 50 852)		-20 388	TAK p=0,03

#na podstawie obliczeń własnych
*mierzone tylko u osób nieotrzymujących insuliny lub doustnej terapii hipoglikemizującej
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji, wartości p reprezentują trend liniowy w miesiącu 0, miesiącu 3 i miesiącu 6 przy użyciu analizy z powtarzanymi pomiarami modelu mieszanego

3.11.1. Zastosowanie leczenia wspomagającego

Przed terapią MET 9 z 15 chorych na GLD otrzymywało insulinę w średniej dawce 916 j./dzień. Podczas terapii sześciu chorych było w stanie odstawić insulinę. Trzech chorych, którzy nadal wymagali przyjmowania insuliny, było w stanie zmniejszyć średnią dawkę o 65%.

W populacji pediatrycznej dzienna dawka insuliny stosowana przez chorych po 12 miesiącach leczenia MET uległa istotnej statystycznie redukcji względem wartości początkowych.

Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Średni wynik dotyczący zastosowania leczenia wspomagającego na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (zakres)*	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia uogólniona									
Javor 2005	**12 mies.**	Dawka insuliny [j./dzień]	Ogółem	916 (50; 5 000)***	15	322 (40; 750)***	15	-594 (b/d)	b/d
Lipodystrofia									
Brown 2017	**12 mies.^**	Dawka insuliny [j./dzień]	Ogółem	385 (789)	24	138 (403)	24	-247 (416,71)	TAK p=0,008

*na podstawie obliczeń własnych
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji
***średnia (zakres)
^średnia, SD: 0,2 mies.

W badaniu *Lee 2019* w populacji chorych na lipodystrofię uogólnioną wrażliwość na insulinę uległa poprawie, co oceniono na podstawie zmniejszenia dawki insuliny wśród chorych, którzy ją stosowali. Mediana wyjściowej dawki insuliny wynosiła 225 j./dzień, a po 12 i 24 miesiącach zmniejszyła się o około 200 j/d. Siedemnastu (40%) chorych z GLD przyjmujących insulinę, przerwało jej stosowanie po rozpoczęciu podawania metreleptyny (wyjściowa mediana dawki 160 j./dzień).

Nieistotne statystycznie wyniki otrzymano u chorych z grupy PLD dla zmiany dawki insuliny zarówno po 12, jak i 24 miesiącach. W grupie PLD przyjmowanie insuliny przerwało jedynie 2 chorych.

W badaniu *Mosbah 2022* wyniki znamienne statystycznie odnotowano w 12 mies. obserwacji u chorych z GLD i lipodystrofią ogółem, w odniesieniu do redukcji dziennej dawki insuliny wg masy ciała, gdzie mediana wartości początkowych i końcowych wynosiła odpowiednio 1,3 j.m./kg i 1,0 j.m./kg oraz 2,0 j./kg/dzień i 0,9 j./kg/dzień.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Mediana zastosowania leczenia wspomagającego na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS**
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Lipodystrofia uogólniona									
Lee 2019	**12 mies.**	Dawka insuliny* [j./dzień]	Ogółem	225 (100; 420)	73	0 (0; 50)	39	-225	TAK p<0,05***
	24 mies.			225 (100; 420)	73	0 (0; 30)	38	-225	TAK p=0,002
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Dzienna dawka insuliny wg masy ciała [j./kg]	Ogółem	1,3 (0,8; 3,5)	16	1,0 (0,4; 2,4)	11	-0,3	TAK p<0,01
	≥15 mies.			1,3 (0,8; 3,5)	16	1,1 (0,5; 3,7)	9	-0,2	NIE p=0,69
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Liczba stosowanych klas terapeutycznych leków przeciwcukrzycowych (z wyjątkiem insuliny)	Ogółem	1,0 (0,0; 1,0)	28	1,0 (0,0; 1,0)	28	0,0	NIE p>0,99
	≥15 mies.			1,0 (0,0; 1,0)	28	1,0 (1,0; 1,0)	20	0,0	NIE p=0,34
Lipodystrofia częściowa									
Lee 2019	**12 mies.**	Dawka insuliny* [j./dzień]	Ogółem	181 (98; 280)	42	100 (50; 200)	33	-81	NIE p=0,13
	24 mies.			181 (98; 280)	42	150 (70; 232)	24	-31	NIE p=0,13
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Dzienna dawka insuliny wg masy ciała [j./kg]	Ogółem	2,7 (1,1; 3,7)	12	1,0 (0,8; 3,1)	9	-1,7	NIE p=0,13

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS**
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
	≥15 mies.			2,7 (1,1; 3,7)	12	1,8 (0,8; 4,0)	11	-0,9	NIE p=0,38
Mosbah 2022^	**12 mies.**	Liczba stosowanych klas terapeutycznych leków przeciwcukrzycowych (z wyjątkiem insuliny)	Ogółem	2,0 (1,0; 2,0)	19	1,0 (1,0; 2,0)	19	-1,0	NIE p=0,12
	≥15 mies.			2,0 (1,0; 2,0)	19	1,5 (1,0; 2,7)	16	-0,5	NIE p>0,99
Lipodystrofia									
Mosbah 2022^	**12 mies.**	Dzienna dawka insuliny wg masy ciała [j./kg/dzień]	Ogółem	2,0 (0,9; 3,5)	28	0,9 (0,3; 2,2)	24	-1,1	TAK p<0,001
	≥15 mies.			2,0 (0,9; 3,5)	28	1,1 (0,6; 2,8)	22	-0,9	NIE p=0,15
Mosbah 2022^	**12 mies.**	Liczba stosowanych klas terapeutycznych leków przeciwcukrzycowych (z wyjątkiem insuliny)	Ogółem	1,0 (0,0; 2,0)	47	1,0 (0,0; 1,75)	47	0,0	NIE p=0,07
	≥15 mies.			1,0 (0,0; 2,0)	47	1,0 (1,0; 2,0)	36	0,0	NIE p=0,36

#na podstawie obliczeń własnych
*tylko dla chorych przyjmujących insulinę
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji, wartość p dla modelu mieszanego we wszystkich punktach czasowych
***p z korektą Bonferroniego dla porównań wielokrotnych
^mediana (25., 75. percentyl)

Po 12 miesiącach terapii MET w badaniu *Javor 2005* sześciu chorych z GLD było w stanie odstawić insulinę. Podobnie, sześciu chorych było w stanie odstawić inne leki doustne (głównie metforminę).

Wśród chorych pediatrycznych odnotowano istotną statystycznie redukcję liczby chorych stosujących insulinę z 45,3% do 22,6%.

W populacji chorych na LD ogółem z badania *Vatier 2016* liczba chorych stosujących insulinę uległa zmniejszeniu z 9 na początku badania do 6 chorych na końcu badania. Podobnie w przypadku statyn, na początku badania stosowało je 6 chorych natomiast pod koniec badania 4 chorych. Odsetek chorych stosujących fibraty nie uległ zmianie w trakcie trwania badania i wynosił 56,3%.

W badaniu *Mosbah 2022* w przypadku lipodystrofii ogółem po 12 mies. i po 15 mies. terapii MET liczba osób stosujących insulinę i leki hipolipemizujące zmniejszyła się. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. Ponadto w badaniu *Mosbah 2022* jeden chory z GLD mógł odstawić leczenie przeciwcukrzycowe (metforminę) po 6 mies. stosowania metreleptyny, a poziom HbA1c wynosił <6% (42 mmol/mol) podczas ostatniej obserwacji (po 30 mies. terapii MET). W przypadku dyslipidemii, jeden chory z GLD, przerwał leczenie obniżające stężenie lipidów po 5 mies. stosowania MET i utrzymał prawidłowe stężenie lipidów po 40 mies. terapii MET. Żaden chory nie przerwał leczenia przeciwnadciśnieniowego. W przypadku chorych z PLD zdecydowana większość z nich podczas terapii MET otrzymywała leki hipolipemizujące. Żaden chory nie przerwał leczenia hipolipemizującego lub przeciwnadciśnieniowego podczas leczenia MET.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość zastosowania leczenia wspomagającego na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET				
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS*
				n (%)	N	n (%)	N	
Lipodystrofia uogólniona								
Javor 2005		Insulina	Ogółem	9 (60,0)	15	3 (20,0)	15	b/d

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET				
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS*
				n (%)	N	n (%)	N	
Mosbah 2022	**12 mies.**			17 (68,0)§	25	12 (48,0)§^^	25	NIE p=0,41
	≥15 mies.			17 (68,0)§	25	10 (50,0)§	20	NIE p=0,56
Javor 2005	**12 mies.**	Leki doustne	Ogółem	8 (53,3)	15	2 (13,3)	15	b/d
Mosbah 2022	**12 mies.**	Leki hipolipemizujące	Ogółem	10 (35,7)	28	8 (40,0)^^^	20	NIE p=0,77
	≥15 mies.			10 (35,7)	28	7 (41,2)	17	NIE p=0,76
Lipodystrofia częściowa								
Mosbah 2022	**12 mies.**	Insulina§	Ogółem	12 (63,2)	19	12 (63,2)	19	NIE p>0,99
	≥15 mies.			12 (63,2)	19	11 (68,8^)	16	NIE p>0,99
Mosbah 2022	**12 mies.**	Leki hipolipemizujące	Ogółem	18 (94,7)	19	13 (92,9)	14	NIE p>0,99
	≥15 mies.			18 (94,7)	19	14 (100,0)	14	NIE p>0,99
Lipodystrofia								
Brown 2017	**12 mies.****	Insulina	Ogółem	24 (45,3)	53	12 (22,6)	53	TAK p=0,023
Vatier 2016	**12 mies.**		Ogółem	9 (56,3)	16	6 (37,5)	16	b/d
Mosbah 2022			Ogółem	29 (65,9)§	44	24 (54,5)§	44	NIE p=0,38
	≥15 mies.			29 (65,9)§	44	21 (58,3)§	36	NIE p=0,50
Mosbah 2022	**12 mies.**	Leki hipolipemizujące	Ogółem	28 (59,6)	47	22 (62,9)	35	NIE p=0,80
	≥15 mies.			28 (59,6)	47	21 (67,7)	31	NIE p=0,50
Vatier 2016	**12 mies.**	Fibraty	Ogółem	9 (56,3)	16	9 (56,3)	16	b/d
		Statyny		6 (37,5)		4 (25,0)		

*na podstawie danych przedstawionych w publikacji
**średnia, SD: 0,2 mies.
^w publikacji podana wartość 48,0%, przyczyna rozbieżności nie jest znana
^^w publikacji podana wartość 46%, przyczyna rozbieżności nie jest znana
^^^w publikacji podana wartość 44%, przyczyna rozbieżności nie jest znana
§odsetek osób chorych na cukrzycę

Średnia liczba stosowanych leków przeciwcukrzycowych na chorego uległa zmniejszeniu w trakcie leczenia MET z 2,2 do 1,6. Wynik ten był znamienny statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 40.
Średni wynik dotyczący zastosowania leczenia wspomagającego na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia									
Brown 2017	**12 mies.^**	Liczba stosowanych leków przeciwcukrzycowych^^	Ogółem	1,0 (0,7)	53	0,8 (0,7)	53	-0,2 (0,65)	TAK p=0,03
		Liczba stosowanych leków obniżających stężenie lipidów		0,7 (0,9)	53	0,3 (0,5)	53	-0,4 (n/o)	TAK p<0,0001
Vatier 2016	**12 mies.**	Klasy leków przeciwcukrzycowych/ chorego	Ogółem	2,2 (1,12)*	16	1,6 (1,04)*	16	-0,6 (0,79)	TAK p=0,008

*obliczono na podstawie wartości SE z publikacji
**na podstawie obliczeń własnych
***na podstawie danych przedstawionych w publikacji
^średnia, SD: 0,2 mies.
^^w tym insuliny i doustnych leków hipoglikemizujących

W badaniu *Alfadhel 2026* stosowana częstość leków wspomagających pozostawała zasadniczo na stałym poziomie – z wyjątkiem zmniejszenia odsetka chorych otrzymujących insulinę.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 41.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
Lipodystrofia uogólniona					
Alfadhel 2026	**0 mies.***	Stosowanie metforminy	Ogółem	13 (68,4)	19
	Wizyta końcowa			13 (72,2)	18

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
	0 mies.*	Stosowanie empagliflozyny	Ogółem	2 (10,5)	19
	Wizyta końcowa			2 (11,1)	18
	0 mies.*	Stosowanie insuliny	Ogółem	10 (52,6)	19
	Wizyta końcowa			2 (11,1)	18
	0 mies.*	Pioglitazon	Ogółem	8 (42,1)	19
	Wizyta końcowa			2 (11,1)	18
	0 mies.*	Linagliptyna	Ogółem	1 (5,3)	19
	Wizyta końcowa			0 (0,0)	18
	0 mies.*	Fenofibrat	Ogółem	3 (15,8)	19
	Wizyta końcowa			4 (22,2)	18
	0 mies.*	Atorwastatyna	Ogółem	5 (26,3)	19
	Wizyta końcowa			3 (16,7)	18
	0 mies.*	Gemfibrozyl	Ogółem	3 (15,8)	19
	Wizyta końcowa			0 (0,0)	18
	0 mies.*	Ezetymib	Ogółem	1 (5,3)	19
	Wizyta końcowa			0 (0,0)	18
	0 mies.*	Atenolol	Ogółem	2 (10,5)	19
	Wizyta końcowa			1 (5,6)	18
	0 mies.*	Enalapryl	Ogółem	1 (5,3)	19
	Wizyta końcowa			3 (16,7)	18
	0 mies.*	Irbesartan	Ogółem	1 (5,3)	19
	Wizyta końcowa			0 (0,0)	18
	0 mies.*	Kaptopril	Ogółem	1 (5,3)	19
	Wizyta końcowa			1 (5,6)	18
	0 mies.	Hydrochlorotiazyd	Ogółem	1 (5,3)	19
	Wizyta końcowa			1 (5,6)	18
	0 mies.*	Losartan	Ogółem	1 (5,3)	19

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
	Wizyta końcowa			1 (5,6)	18
	0 mies.*	Lewetyracetam	Ogółem	0 (0,0)	19
	Wizyta końcowa			1 (5,6)	18
	0 mies.*	Salbutamol	Ogółem	1 (5,3)	19
	Wizyta końcowa			0 (0,0)	18
	0 mies.*	Kwasy omega-3	Ogółem	1 (5,3)	19
	Wizyta końcowa			0 (0,0)	18
	0 mies.*	Witamina D	Ogółem	0 (0,0)	19
	Wizyta końcowa			2 (11,1)	18
	0 mies.*	Kwas ursodeoksycholowy	Ogółem	1 (5,3)	19
	Wizyta końcowa			1 (5,6)	18
	0 mies.*	Budezonid	Ogółem	1 (5,3)	19
	Wizyta końcowa			0 (0,0)	18
	0 mies.*	Lewotyroksyna	Ogółem	1 (5,3)	19
	Wizyta końcowa			1 (5,6)	18

*początek badania

3.11.2. Hiperfagia

W badaniu *Alfadhel 2026* poprawę w zakresie hiperfagii raportowano u 56,8% chorych, natomiast u 29,7% chorych nie zgłoszono poprawy tego objawu LD.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 42.
Zmiany w zakresie hiperfagii

Badanie	OBS	Punkt końcowy*	Populacja	MET	
				n (%)	N
Lipodystrofia uogólniona					
Alfadhel 2026	**>3 lata**	Poprawa w zakresie hiperfagii	Ogółem	21 (56,8)	37
		Brak poprawy w zakresie hiperfagii		11 (29,7)	37
		Brak hiperfagii na początku badania		5 (13,5)	37

*w czasie gromadzenia danych zadano lekarzom następujące pytanie: „Czy w Pana/Pani praktyce klinicznej obserwowano poprawę w zakresie hiperfagii w trakcie obserwacji po zakończeniu leczenia?"

3.11.3. Parametry antropometryczne

3.11.3.1. Parametry dotyczące masy i składu ciała

U chorych z GLD terapia MET spowodowała znaczącą redukcję procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (z 7,9% do 6,7%) w ciągu 12 miesięcy. Zaobserwowano także znaczną redukcję masy ciała oraz BMI. Wyniki były istotne statystycznie.

W populacji chorych z częściową lipodystrofią zaobserwowano znaczący spadek średnich wartości dla parametrów dotyczących masy i składu ciała po 6 miesiącach stosowania MET. Znamienne statystycznie wyniki uzyskano dla zmiany masy ciała, obwodu bioder, zmiany grubości fałdu skórno-tłuszczowego pod łopatką, zmiany grubość fałdu skórno-tłuszczowego brzucha oraz masy tkanki tłuszczowej ciała. W badaniu *Akinci 2021a* wyniki uzyskane dla zmiany masy ciała, BMI, stosunku obwodu talii do bioder oraz FMR nie były znamienne statystycznie.

Wśród chorych na lipodystrofię ogółem wartość BMI uległa zmniejszeniu w czasie 12 miesięcy terapii metreleptyną. Zmiana była istotna statystycznie. Po 12 miesiącach leczenia

metreleptyną odnotowano znamienną statystycznie redukcję w obwodzie talii, całkowitej powierzchni tkanki tłuszczowej brzucha, podskórnej i trzewnej tkanki tłuszczowej brzucha.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 43.
Średni wynik parametrów dotyczących masy i składu ciała na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia uogólniona									
Javor 2005	**12 mies.**	BMI [kg/m^2]	Ogółem	21,5 (3,49)*	15	20,0 (3,10)*	15	-1,5 (1,95)	TAK p=0,01
		Masa ciała [kg]		61,8 (13,94)*		57,4 (13,17)*		-4,4 (n/o)	TAK p<0,01
		Tkanka tłuszczowa [%]		7,9 (1,94)*		6,7 (1,16)*		-1,2 (1,23)	TAK p=0,002
Lipodystrofia częściowa									
Akinci 2021a	**12 mies.**	BMI [kg/m^2]	Ogółem	26,8 (5,8)	19	26,5 (6,3)	19	-0,3 (1,15)	NIE p=0,270
Vieira 2022	**8 dni (ok. 1 tyg.)**		Ogółem	29,2 (2,9)	10	28,8 (2,8)	10	-0,4 (n/o)	b/d
	31 dni (ok. 4 tyg.)			29,2 (2,9)		29,0 (2,9)		-0,2 (n/o)	b/d
	91 dni (ok. 13 tyg.)			29,2 (2,9)		29,0 (2,9)		-0,2 (n/o)	b/d
Akinci 2021a	**12 mies.**	Masa ciała [kg]	Ogółem	75,6 (21,8)	19	75,0 (23,1)	19	-0,6 (3,75)	NIE p=0,494
Simha 2012	**6 mies.**		Ogółem	66,6 (10,2)	24	64,3 (10,7)	24	-2,3 (n/o)	TAK p<0,0001

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Simha 2012	**6 mies.**	Masa tkanki tłuszczowej ciała [%]	Ogółem	17,8 (3,2)	24	15,7 (3,3)	24	-2,1 (2,42)	TAK p=0,0003
		Masa mięśni szkieletowych [kg]	Ogółem	29,8 (4,8)	24	29,7 (4,9)	24	-0,1 (0,35)	NIE p=0,17
		Obwód w talii [cm]	Ogółem	81,5 (8,2)	24	79,4 (9,3)	24	-2,1 (7,44)	NIE p=0,18
		Obwód bioder [cm]	Ogółem	91,8 (5,0)	24	89,8 (5,5)	24	-2,0 (n/o)	TAK p<0,0001
Akinci 2021a	**12 mies.**	Stosunek obwodu talii do bioder	Ogółem	1,00 (0,08)	19	0,98 (0,08)	19	-0,02 (0,05)	NIE p=0,079
Simha 2012	**6 mies.**		Ogółem	0,89 (0,06)	24	0,88 (0,08)	24	-0,01 (0,07)	NIE p=0,50
Akinci 2021a	**12 mies.**	FMR	Ogółem	1,8 (0,5)	19	1,7 (0,7)	19	-0,1 (0,69)	NIE p=0,537
Simha 2012	**6 mies.**	Grubość fałdu skórno-tłuszczowego podbródka [mm]	Ogółem	11,5 (6,1)	24	9,6 (5,7)	24	-1,9 (6,73)	NIE p=0,18
		Grubość fałdu skórno-tłuszczowego pod łopatką [mm]	Ogółem	17,1 (5,8)	24	16,0 (6,2)	24	-1,1 (2,48)	TAK p=0,04
		Grubość fałdu skórno-tłuszczowego brzucha [mm]	Ogółem	12,4 (5,0)	24	9,9 (3,6)	24	-2,5 (5,81)	TAK p=0,046
		Grubość fałdu skórno-tłuszczowego biodra [mm]	Ogółem	11,8 (4,5)	24	11,1 (3,7)	24	-0,7 (2,18)	NIE p=0,13

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia									
Vatier 2016	**12 mies.**	BMI [kg/m^2]	Ogółem	23,9 (2,80)*	16	22,6 (3,20)*	16	-1,3 (1,47)	TAK p=0,003
		Obwód w talii [cm]		81,8 (28,00)*		77,5 (34,00)*		-4,3 (5,07)	TAK p=0,004
		Całkowita powierzchnia tkanki tłuszczowej brzucha [cm^2], skan tomografii komputerowej (TK)		195,9 (117,20)*		144,0 (97,60)*		-51,9 (86,61)	TAK p=0,03
		Brzuszna trzewna tkanka tłuszczowa [cm^2], skan TK		122,2 (70,80)*		94,6 (62,80)*		-27,6 (25,0)	TAK p=0,0005
		Podskórna tkanka tłuszczowa brzucha [cm^2], skan TK		73,7 (54,40)*		49,4 (47,20)*		-24,3 (30,40)	TAK p=0,006
		Masa tłuszczowa [% całkowitej masy ciała] DEXA		15,4 (6,40)*		14,7 (6,00)*		-0,7 (5,23)	NIE p=0,6
		Masa tłuszczowa tułowia [% całkowitej masy ciała] DEXA		18,7 (9,60)*		17,8 (9,60)*		-0,9 (1,92)	NIE p=0,08
		Beztłuszczowa masa [% całkowitej masy ciała] DEXA		82,1 (6,80)*		85,5 (10,00)*		3,4 (52,74)	NIE p=0,8

*obliczono na podstawie wartości SE z publikacji
**na podstawie obliczeń własnych
***na podstawie danych przedstawionych w publikacji

Tabela 44.
Mediana wyników parametrów dotyczących masy i składu ciała na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median*	IS**
				Mediana (25., 75. percentyl)	N	Mediana (25., 75. percentyl)	N		
Lipodystrofia uogólniona									
Mosbah 2022	**12 mies.**	BMI [kg/m2]	Chorzy w wieku >18 r.ż.	21,1 (19,3; 23,1)	13	19,1 (18,5; 22,2)	13	-2,0	TAK p<0,01
	≥15 mies.			21,1 (19,3; 23,1)	13	19,0 (18,0; 22,2)	8	-2,1	TAK p=0,05
Lipodystrofia częściowa									
Mosbah 2022	**12 mies.**	BMI [kg/m2]	Chorzy w wieku >18 r.ż.	24,8 (23,1; 26,0)	19	23,9 (22,1; 25,7)	17	-0,9	TAK p=0,03
	≥15 mies.			24,8 (23,1; 26,0)	19	23,5 (21,5; 25,9)	16	-0,3	TAK p=0,02
Lipodystrofia									
Mosbah 2022	**12 mies.**	BMI [kg/m2]	Chorzy w wieku >18 r.ż.	23,8 (21,2; 25,7)	32	22,7 (19,9; 25,5)	31	-1,1	TAK p<0,001
	≥15 mies.			23,8 (21,2; 25,7)	32	23,0 (19,4; 25,4)	25	-0,8	TAK p<0,01

*na podstawie obliczeń własnych
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji

Masa ciała chorych zmniejszyła się o 2,5 kg w stosunku do wartości początkowej a wartość BMI zmniejszyła się o 0,6 kg/m^2. Otrzymane wyniki nie były jednak istotne statystycznie.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 45.
Średni wynik parametrów dotyczących masy ciała względem wartości początkowych

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET		
				Średnia (SD)	N	IS*
Lipodystofia						
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**	Masa ciała [kg]	Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	-2,5 (b/d)	27	NIE p=0,6
		BMI [kg/m^2]		-0,6 (b/d)		NIE p=0,5

*na podstawie danych przedstawionych w publikacji

W populacji chorych z GLD po 12 miesiącach przyjmowania MET zaobserwowano obniżenie wartości dziennego wydatku energetycznego. Wynik był znamienny statystycznie.

Wśród chorych z PLD odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie spoczynkowego wydatku energetycznego oraz obniżenie całkowitego spożycia energii (wynik nieistotny statystycznie).

W badaniu *Akinci 2021a* ocenie poddano również współczynnik oddechowy, który uległ nieistotnej statystycznie redukcji. Współczynnik ten jest stosunkiem ilości wydychanego CO_2 do ilości wdychanego O_2, który odzwierciedla udział różnych makroskładników odżywczych jako źródeł energii. W stanie spoczynku współczynnik oddechowy 0,7 wskazuje na dominujące wykorzystanie tłuszczów. Zmiany w spożyciu makroskładników odżywczych (tłuszczów w porównaniu z węglowodanami) w czasie dnia wiążą się ze zmianami tempa utleniania, co sugeruje związek między wskaźnikiem RQ, a stężeniem substratów (np. glukozy i kwasów tłuszczowych) w osoczu [Goldenshluger 2021].

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Średni wynik parametrów dotyczących poboru energii na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia uogólniona									
Javor 2005	**12 mies.**	Wydatek energetyczny [kcal/dzień]	Ogółem	1 929 (333,08)*	15	1 611 (391,17)*	15	-318 (n/o)	TAK p<0,05
Lipodystrofia częściowa									
Simha 2012	**6 mies.**	Spoczynkowy wydatek energetyczny [kcal/dzień]	Ogółem	1 421 (351)	24	1 244 (154)	24	-177 (261,37)	TAK p=0,003
Akinci 2021a	**12 mies.**	Spoczynkowy wydatek energetyczny [kcal]	Ogółem	1 851 (333)	19	1 719 (369)	19	-132 (174,47)	TAK p=0,004
		Całkowite spożycie energii [kcal]	Ogółem	1 710 (412)	18	1 540 (531)	18	-170 (627,48)	NIE p=0,253
		Współczynnik oddechowy	Ogółem	0,77 (0,07)	19	0,75 (0,06)	19	-0,02 (0,08)	NIE p=0,305

*obliczono na podstawie SE
**na podstawie obliczeń własnych
***na podstawie danych przedstawionych w publikacji

Zaobserwowano zmniejszenie średniego wyniku dotyczącego całkowitego spożycia pokarmu względem wartości początkowej z 1 970 kcal/dzień do 1 717 kcal/dzień. Wynik ten był istotny statystycznie.

W przypadku PLD w okresie obserwacji wynoszącym 12 mies. obserwowano nieistotne statystycznie zmniejszenie średniego całkowitego spożycia pokarmu oraz spożycia tłuszczu, węglowodanów i białka.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 47.
Średni wynik parametrów dotyczących spożycia pokarmu na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
				Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Lipodystrofia									
Vatier 2016	**12 mies.**	Całkowite spożycie pokarmu [kcal/dzień]	Ogółem	1 970 (432,40)	16	1 717 (451,20)	16	-253 (422,19)	TAK p=0,03
Lipodystrofia częściowa									
Akinci 2021a	**12 mies.**	Całkowite spożycie pokarmu^ [g]	Ogółem	2 791 (1 141)	18	2 668 (675)	18	-123 (2 125,54)	NIE p=0,809
		Całkowite spożycie tłuszczu [g]	Ogółem	73 (26)	18	64 (24)	18	-9 (26,98)	NIE p=0,175
		Całkowite spożycie węglowodanów [g]	Ogółem	184 (49)	18	166 (74)	18	-18 (83,29)	NIE p=0,372
		Całkowite spożycie białka [g]	Ogółem	88 (18)	18	84 (28)	18	-4 (66,63)	NIE p=0,802

*obliczono na podstawie wartości SE z publikacji
**na podstawie obliczeń własnych
***na podstawie danych przedstawionych w publikacji
^obejmuje jedzenie, wodę i inne napoje

3.11.3.2. Zmiany dotyczące wzrostu i dojrzałości

W momencie rozpoczęcia terapii metreleptyną średni wiek kostny wynosił 9,9 (SD: 4,0) lat, a średni wiek rzeczywisty 8,1 (SD: 3,8) lat. Po leczeniu MET średni wiek kostny wynosił 11,1 (SD: 3,5) lat, a średni wiek rzeczywisty 9,6 (SD: 3,9) lat. Po średnio 1,5 (SD: 0,5) roku stosowania MET wiek kostny wzrósł o 1,2 (SD: 1,3) lat, co wskazuje, że MET nie przyspiesza dojrzewania kostnego.

W momencie rozpoczęcia leczenia MET 25 z 53 chorych przestało już rosnąć. U pozostałych 28 chorych, którzy nadal pozostawali w fazie wzrostu, wskaźnik *Z-score* wzrostu do wieku uległ istotnej statystycznie redukcji ze średniej wartości 0,9 do 0,6 (p=0,0006).

W badaniu *Mosbah 2022* mediana *Z-score* wagi względem wieku u chorych w wieku <18 lat uległa znamiennej statystycznie redukcji w stosunku do wartości początkowych. Zmiany istotne statystycznie odnotowano w przypadku populacji chorych z GLD i lipodystrofią ogółem w 12 i ≥15 mies. terapii MET.

Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 48.
Zmiana wskaźnika *Z-score* wzrostu do wieku po 12 miesiącach terapii względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Populacja	Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)#	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia								
Brown 2017	**12 mies.***	Ogółem	0,9 (1,9)	28	0,6 (1,7)	28	-0,3 (0,41)	TAK p=0,0006

#na podstawie obliczeń własnych
*średnia, SD: 0,2 mies.
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji

Tabela 49.
Mediana wskaźnika *Z-score* wzrostu do wieku na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median*	IS**
				Mediana (25., 75. percentyl)	N	Mediana (25., 75. percentyl)	N		
Lipodystrofia uogólniona									
Mosbah 2022	**12 mies.**	*Z-score* wagi względem wieku	Chorzy w wieku <18 r.ż.	0,8 (-0,4; 1,1)	15	0,4 (-1,7; 1,2)	15	-0,4	TAK p<0,01
	≥15 mies.			0,8 (-0,4;1,1)	15	0,5 (-1,2; 1,1)	9	-0,3	TAK p=0,02
Lipodystrofia									
Mosbah 2022	**12 mies.**	*Z-score* wagi względem wieku	Chorzy w wieku <18 r.ż.	0,8 (-0,4; 1,1)	15	0,4 (-1,7; 1,2)	15	-0,4	TAK p<0,01
	≥15 mies.			0,8 (-0,4; 1,1)	15	0,5 (-1,2; 1,1)	7	-0,3	TAK p=0,02

*na podstawie obliczeń własnych
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji

3.11.4. Parametry dotyczące funkcjonowania wątroby

Po 6 miesiącach leczenia MET wśród chorych na PLD raportowano istotną statystycznie redukcję poziomu AspAT. Natomiast po 12 mies. obserwacji w badaniu *Akinci 2021a* raportowano istotną statystycznie redukcję stężenia zarówno AspAT, jak i AlAT.

Wśród chorych z ciężką postacią lipodystrofii po średnio 6,6 miesiącach terapii metreleptyną odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie poziomu aminotransferaz (AspAT i AlAT).

W badaniu *Vatier 2016* poziomy aminotransferazy asparaginianowej i gamma-glutamylotransferazy znacząco spadły w pierwszym miesiącu leczenia metreleptyną, a następnie utrzymały się na niskim poziomie do 12. miesiąca badania. Zmiany te były istotne statystycznie. Również po średnio 25,8 miesiącach terapii MET istotną statystycznie redukcję w populacji chorych na LD ogółem zaobserwowano w odniesieniu do poziomu AspAT i AlAT [Safar Zadeh 2013].

Tabela 50.
Wyniki parametrów wątrobowych na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia częściowa									
Simha 2012	**6 mies.**	AspAT [j.m./l]	Ogółem	25,0 (8,5)	24	22,0 (10,7)	24	-3,0 (5,24)	TAK p=0,01
		AlAT [j.m./l]		28,7 (14,3)	24	26,8 (20,5)	24	-1,9 (5,43)	NIE p=0,10
Akinci 2021a	**12 mies.**	AspAT [j.m./l]	Ogółem	42 (29)	19	30 (14)	19	-12 (24,02)	TAK p=0,043
		AlAT [j.m./l]		51 (33)	19	36 (23)	19	-15 (19,83)	TAK p=0,004
Lipodystrofia									
Javor 2005a	**6,6 mies.^**	AspAT [j.m./l]	Ogółem	47 (34,79)*	10	22 (6,32)*	10	-25 (34,18)	TAK p=0,046
Vatier 2016	**12 mies.**			47,8 (34,00)*	16	32,4 (11,60)*	16	-15,4 (25,70)	TAK p=0,03
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.^^**			66 (57,16)*	27	35 (25,98)*	27	-31,0 (46,89)	TAK p=0,002

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Javor 2005a	**6,6 mies.^**	AIAT [j.m./l]	Ogółem	54 (41,11)*	10	24 (12,65)*	10	-30 (33,62)	TAK p=0,02
Vatier 2016	**12 mies.**			70,9 (68,80)*	16	49,4 (27,60)*	16	-21,5 (80,11)	NIE p=0,3
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.^^**			99 (98,73)*	27	53 (62,35)*	27	-46 (69,58)	TAK p=0,002
Vatier 2016	**12 mies.**	GGT [j.m./l]	Ogółem	84,9 (86,80)*	16	57,6 (79,60)*	16	-27,3 (51,23)	TAK p=0,05

*obliczono na podstawie wartości SE z publikacji
**na podstawie obliczeń własnych
***na podstawie danych przedstawionych w publikacji
^średnia, SD: 1,4 mies.
^^średnia

Istotną statystycznie redukcję poziomu aminotransferaz zaobserwowano również w badaniu *Brown 2017* w populacji pediatrycznej zarówno w okresie 12 miesięcy, jak i po 61 miesiącach terapii MET. Po 12 miesiącach leczenia MET w podgrupie nastolatków odnotowano istotną statystycznie zmianę poziomu AspAT i AlAT. Zmiana nie była natomiast znamienna statystycznie w podgrupie dzieci.

W badaniu *Mosbah 2022* znamienną statystycznie redukcję poziomu AspAT i AlAT w porównaniu do wartości początkowych raportowano w 12 mies. terapii w grupie chorych z GLD i lipodystrofią ogółem. Ponadto również w 12 mies. obserwacji w populacji z lipodystrofią ogółem odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie wartości poziomu GGT w stosunku do wartości początkowej.

W badaniu *Alfadhel 2026* po 24 miesiącach obserwacji wykazano istotne statystycznie obniżenie aktywności AlAT, natomiast aktywność AspAT zmniejszyła się numerycznie, bez osiągnięcia istotności statystycznej.

Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Wyniki parametrów wątrobowych na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS*
				Mediana (25.; 75. percentyl)	N	Mediana (25.; 75. percentyl)	N		
Lipodystrofia uogólniona									
Alfadhel 2026##	**24 mies.^^**	Ogółem	AspAT [j.m./l]	33 (23; 54)	14	18 (14; 38)	14	-3 (-18; 2)* %	NIE p=0,16
	24 mies.^^		AlAT [j.m./l]	38 (17; 54)	14	14 (11; 34)	14	-10 (-29; -3) * %	TAK p=0,007
Alfadhel 2026##	**24 mies.^^**	Chorzy z HbA1c ≥6,5% na początku badania	AspAT [j.m./l]	34 (23; 148)	6	13 (11; 28)	6	-12 (-227; 16) * %	NIE p=0,22
	24 mies.^^		AlAT [j.m./l]	49 (29; 155)	6	12 (11; 21)	6	-29 (-144; -8) * %	TAK p=0,03
Alfadhel 2026##	**24 mies.^^**	Chorzy z TG ≥1,69 mmol/l na początku badania	AspAT [j.m./l]	28 (17; 40)	11	18 (14; 37)	11	-5 (-21; 2) * %	NIE p=0,23
	24 mies.^^		AlAT [j.m./l]	33 (17; 50)	11	14 (11; 30)	11	-10 (-31; -2) * %	TAK p=0,01
Alfadhel 2026##	**24 mies.^^**	Chorzy z TG ≥2,26 mmol/l na początku badania	AspAT [j.m./l]	27 (19; 81)	8	18 (12; 50)	8	-8 (-103; 7) * %	NIE p=0,25
	24 mies.^^		AlAT [j.m./l]	40 (17; 61)	8	13 (11; 34)	8	-10 (-63; -3) * %	TAK p=0,008
Mosbah 2022	**12 mies.**	Ogółem	AspAT [j.m./l]^	31,0 (24,5; 49,5)	25	27,0 (22,0; 33,0)	19	-4,0 (b/d)	TAK p<0,01
	≥15 mies.			31,0 (24,5; 49,5)	25	32,5 (24,7; 65,7)	18	1,5 (b/d)	NIE p=0,12
Mosbah 2022	**12 mies.**	Ogółem	AlAT [j.m./l]^	57,0 (24,0; 81,0)	27	27,0 (20,0; 57,0)	19	-30,0 (b/d)	TAK p<0,01
	≥15 mies.			57,0 (24,0; 81,0)	27	51,5 (23,5; 82,5)	18	-5,5 (b/d)	NIE p=0,26
Mosbah 2022	**12 mies.**	Ogółem	GGT [j.m./l]^	42,5 (27,5; 65,8)	24	32,5 (17,2; 62,0)	16	-10,0 (b/d)	NIE p=0,15
	≥15 mies.			42,5 (27,5; 65,8)	24	42,0 (22,0; 65,7)	20	-0,5 (b/d)	NIE p=0,29
Lipodystrofia częściowa									
Mosbah 2022	**12 mies.**	Ogółem	AspAT [j.m./l]^	30,5 (20,8; 39,5)	18	30,5 (21,0; 37,0)	12	0,0 (b/d)	NIE p=0,45
	≥15 mies.			30,5 (20,8; 39,5)	18	31,5 (24,2; 54,0)	12	1,0 (b/d)	NIE p=0,78

Badanie	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS*
				Mediana (25.; 75. percentyl)	N	Mediana (25.; 75. percentyl)	N		
Mosbah 2022	**12 mies.**	Ogółem	AlAT [j.m./l]^	39,0 (25,0; 59,0)	19	35,5 (24,5; 70,2)	14	-3,5 (b/d)	NIE p=0,66
	≥15 mies.			39,0 (25,0; 59,0)	19	46,0 (30,5; 64,7)	12	7,0 (b/d)	NIE p=0,42
Mosbah 2022	**12 mies.**	Ogółem	GGT [j.m./l]^	61,0 (32,0; 84,0)	19	48,0 (25,0; 81,0)	15	-13,0 (b/d)	NIE p=0,41
	≥15 mies.			61,0 (32,0; 84,0)	19	46,0 (23,0; 74,0)	11	-15,0 (b/d)	NIE p=0,94
Lipodystrofia									
Brown 2017	**12 mies.****	Ogółem	AlAT [j.m./l]	73 (45; 126)	53	41 (25; 59)	53	-32 (b/d)	TAK p=0,001
		Dzieci		90 (47; 225)	19	67 (39; 126)	19	-23 (b/d)	NIE p=0,8
		Nastolatkowie		65 (39; 102)	34	29 (23; 48)	34	-36 (b/d)	TAK p<0,0001
Mosbah 2022	**12 mies.**	Ogółem^		42,0 (24,8; 66,0)	46	32,5 (22,7; 58,7)	34	-9,5 (b/d)	TAK p<0,01
	≥15 mies.			42,0 (24,8; 66,0)	46	48,5 (26,7; 80,5)	30	6,5 (b/d)	NIE p=0,76
Brown 2017	**61 mies.*****	Ogółem		73 (45; 126)	53	39 (22; 72)	47	-34 (b/d)	TAK
Brown 2017	**12 mies.****	Ogółem	AspAT [j.m./l]	51 (29; 90)	53	26 (18; 42)	53	-25 (b/d)	TAK p=0,0002
		Dzieci		51 (32; 99)	19	40 (24; 64)	19	-11 (b/d)	NIE p=0,3
		Nastolatkowie		52 (28; 69)	34	22 (17; 34)	34	-30 (b/d)	TAK p<0,0001
Mosbah 2022	**12 mies.**	Ogółem^		31,0 (24,0; 44,0)	43	27,0 (21,0; 37,0)	31	-4,0 (b/d)	TAK p<0,01
	≥15 mies.			31,0 (24,0; 44,0)	43	32,5 (24,7; 57,7)	36	1,5 (b/d)	NIE p=0,27
Brown 2017	**61 mies.*****	Ogółem		51 (29; 90)	53	27 (21; 43)	47	-24 (b/d)	TAK
Mosbah 2022	**12 mies.**	Ogółem	GGT [j.m./l]^	45,0 (29,0; 72,0)	43	42,0 (22,0; 63,0)	35	-3,0 (b/d)	TAK p=0,04
	≥15 mies.			45,0 (29,0; 72,0)	43	42,5 (22,0; 67,7)	28	-2,5 (b/d)	NIE p=0,60

#na podstawie obliczeń własnych
##mediana (IQR)
%różnica median (95% CI)
*wartość podana przez autorów publikacji
**średnia, SD: 0,2 mies.

***średnia, SD: 39 mies.
^wartości prawidłowe: AspAT: 6-35; AlAT: 8-43; GGT: 6-45
^^2±1 lat

W badaniu *FHA101* po początkowym obniżeniu aktywności enzymów wątrobowych, obserwowanym po 3 i 6 miesiącach, po 9 miesiącach wartości te powróciły do początkowego stężenia, a po 12 miesiącach odnotowano ich niewielki wzrost. W żadnym punkcie 12-miesięcznego okresu leczenia MET aktywność enzymów wątrobowych nie osiągnęła wartości co najmniej trzykrotnie przekraczającej górną granicę normy.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 52.
Zmiana wyników parametrów wątrobowych po 12 miesiącach terapii względem wartości początkowej

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Zmiana względem wartości początkowej		IS**
				Średnia (SD)*	N	
Lipodystrofia częściowa						
FHA101 (Ajluni 2016)	**12 mies.**	AspAT [j.m./l]	Ogółem	2,5 (2,94)	6	Nie obliczano
		AlAT [j.m./l]	Ogółem	0,5 (6,61)	6	Nie obliczano

*SD obliczone na podstawie wartości SE z publikacji
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji

Nie stwierdzono różnic w zmianie wyników parametrów wątrobowych po leczeniu metreleptyną w poszczególnych podtypach lipodystrofii. Należy jednak mieć na uwadze, że podgrupy te charakteryzowały się niewielką liczbą chorych. Szczegółowe informacje zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Zmiana wyników parametrów wątrobowych po 12 miesiącach terapii względem wartości początkowej – analiza w podgrupach

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Zmiana względem wartości początkowej		IS**
				Mediana (25.; 75. percentyl)	N	
Lipodystrofia						
Brown 2017	**12 mies.***	AlAT [j.m./l]	CGL typ 1	-36 (-83; -13)	16	TAK
			CGL typ 2	-24 (-87; 1,3)	16	TAK
			AGL	46 (-31; 136)	8	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Zmiana względem wartości początkowej		IS**
				Mediana (25.; 75. percentyl)	N	
			FPL	-11 (-25; 7)	8	NIE
			Atypowa progeria	-71 (-102; 9,5)	5	NIE
Brown 2017	**12 mies.***	AspAT [j.m./l]	CGL typ 1	-24 (-63; -7)	16	TAK
			CGL typ 2	-7,5 (-60; 3,3)	16	TAK
			AGL	11 (-13; 21)	8	NIE
			FPL	-19 (-37; -2)	8	TAK
			Atypowa progeria	-45 (-57; 10)	5	NIE

*średnia, SD: 0,2 mies.
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji

Terapia MET stosowana przez 6,6 miesięcy doprowadziła do znacznego zmniejszenia częstości występowania NASH wśród chorych z ciężką postacią LD. Wynik był znamienny statystycznie.

W populacji pediatrycznej odsetek chorych, u których raportowano występowanie NASH uległ redukcji z około 88% do ok. 60%. Zmiana ta nie była jednak znamienna statystycznie.

W badaniu *Safar Zadeh 2013* zaobserwowano zmniejszenie liczby chorych z granicznym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby oraz z potwierdzonym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby względem wartości początkowych. Odsetek chorych, u których nie odnotowano wystąpienia stłuszczeniowego zapalenia wątroby wzrósł względem wartości początkowej z 14,8% do 66,7% chorych. Wynik ten był istotny statystycznie.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

Tabela 54.
Częstość występowania NASH

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET				IS*
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		
				n (%)	N	n (%)	N	
Lipodystrofia								
Javor 2005a	**6,6 mies.****	NASH	Ogółem	8 (80,0)***	10	2 (20,0)***	10	TAK p=0,03
Brown 2017	**12 mies.^**	NASH	Ogółem	15 (88,2)	17	10 (58,8)	17	NIE p=0,1
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**	Brak NASH	Ogółem	4 (14,8)	27	18 (66,7)	27	TAK p=0,0003

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET				
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS*
				n (%)	N	n (%)	N	
		Graniczne NASH		5 (18,5)		3 (11,1)^^		b/d
		Potwierdzone NASH		18 (66,7)		6 (22,2)		b/d

*na podstawie danych przedstawionych w publikacji
**średnia, SD: 1,4 mies.
***obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji
^średnia, SD: 0,2 mies.
^^u jednego chorego z populacji pediatrycznej zaobserwowano wzór strefy granicznej 1

W badaniu *Akinci 2021a* dla okresu obserwacji wynoszącego 12 mies. obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie wyniku w skali NASH oraz skali NAS. Po leczeniu metreleptyną zaobserwowano tendencję do zmniejszenia stłuszczenia (p=0,072) i zapalenia zrazikowego wątroby (p=0,063), a także istotne zmniejszenie uszkodzenia komórek wątrobowych (p=0,008), natomiast wynik oceny zwłóknienia nie uległ istotnej zmianie (p=0,727).

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 55.
Średni wynik NASH i NAS

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)*	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia częściowa									
Akinci 2021a	12 mies.	Wynik NASH	Ogółem	6 (2)	18	5 (2)	18	-1 (1,41)	TAK p=0,008
		Wynik NAS	Ogółem	5 (1)	18	4 (1)	18	-1 (n/o)	TAK p<0,001

*na podstawie obliczeń własnych
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji

Tabela 56.
Zmiana wyników dotyczących wątroby

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	Zmiana względem wartości początkowej [%]		IS
				Średnia (SD)	N	
Lipodystrofia częściowa						
Akinci 2021a	**12 mies.**	Wynik NASH	Ogółem	-19,42 (28,06)	18	b/d
		Wynik NAS		-24,92 (24,10)	18	b/d
		Tkanka tłuszczowa wątroby		-31,69 (27,48)	19	b/d

Wśród chorych z ciężkimi postaciami LD terapia MET doprowadziła do znacznego zmniejszenia wyników aktywności niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD), objętości i zawartości tkanki tłuszczowej w wątrobie. Wyniki otrzymane dla zapalenia żyły wrotnej wątroby, zapalenia zrazików, stopnia zwłóknienia wątroby oraz występowania ciał Mallory'ego nie były istotne statystycznie. Spośród 9 chorych, u których stłuszczenie wątroby występowało na początku badania, po terapii MET stłuszczenie odnotowano tylko u 3 chorych. Na początku badania zwyrodnienie balonowate raportowano u 8 chorych, po stosowaniu MET jego wystąpienie odnotowano tylko u 3 chorych, u których miało ono umiarkowane nasilenie.

W populacji pediatrycznej wynik aktywności NAFLD uległ poprawie u 11 z 17 chorych, pozostał bez zmian u 2 chorych, a u 4 chorych wystąpiło jego pogorszenie. Spośród 4 chory, u których wystąpiło pogorszenie wyniku NAFLD, u 3 chorych występowały dodatkowe czynniki ryzyka (autoimmunologiczne zapalenie wątroby u 2 chorych i nieprzestrzeganie leczenie MET u 1 chorego), które najprawdopodobniej doprowadziły do progresji choroby wątroby.

W badaniu *Safar Zadeh 2013* spośród 27 chorych 86% miało graniczne lub potwierdzone NASH na początku badania. U dwudziestu chorych zaobserwowano poprawę NASH, u 6 chorych nie wykazano różnicy, natomiast u 1 chorego NASH uległo niewielkiemu pogorszeniu. Po stosowaniu MET przez 25,8 miesiąca tylko 33% chorych wykazywało oznaki NASH (p=0,0002). Ta poprawa została odzwierciedlona w szczególności w poprawie wyników dotyczących stłuszczenia (redukcja ze średniego wyniku 1,8 do 0,9) i zwyrodnienia balonowego wątroby (redukcja ze średniego wyniku 1,2 do 0,4). Dziesięciu chorych z wynikami >0 dla stłuszczenia i trzynastu z wynikami >0 dla zwyrodnienia balonowego miało wynik zerowy w czasie okresu obserwacji. Żaden z chorych nie wykazywał pogorszenia wyniku zwyrodnienia balonowego, a tylko jeden chory miał wyższy wynik stłuszczenia w okresie

obserwacji. Stan zapalny był na ogół łagodny zarówno na początku badania, jak i po zakończeniu leczenia. Zmniejszenie obserwowanego stłuszczenia i zwyrodnienia balonowego spowodowało spadek średniego wyniku aktywności NAFLD z 4,3 do 2,4 ($p<0,0001$).

Tabela 57.
Średni wynik parametrów histologicznych wątroby na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)#	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia									
Javor 2005a	**6,6 mies.*** **	Aktywność NAFLD	Ogółem	5,3 (2,53)*	10	2,1 (1,26)*	10	-3,2 (2,36)	TAK p=0,002
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**		Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	4,3 (b/d)	27	2,4 (b/d)	27	-1,9 (b/d)	TAK p<0,0001
Brown 2017	**3,3 lat^**		Ogółem	4,5 (2,0)	17	3,4 (2,0)	17	-1,1 (1,90)	TAK p=0,03
Javor 2005a	**6,6 mies.*** **	Stopień stłuszczenia wątroby	Ogółem	1,7 (1,26)*	10	0,4 (0,63)*	10	-1,3 (1,15)	TAK p=0,006
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**		Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	1,8 (b/d)	27	0,9 (b/d)	27	-0,9 (b/d)	TAK p=0,0004
Brown 2017	**3,3 lat^**		Ogółem	1,9 (2,0)	17	1,4 (1,9)	17	-0,5 (1,10)	NIE p=0,08
Javor 2005a	**6,6 mies.*** **	Stopień zapalenia zrazików	Ogółem	2,1 (1,58)*	10	1,4 (0,95)*	10	-0,7 (1,08)	NIE p=0,07
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**		Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	1,3 (b/d)	27	1,1 (b/d)	27	-0,2 (b/d)	NIE p=0,097
Brown 2017	**3,3 lat^**		Ogółem	1,5 (2,3)	17	1,5 (1,1)	17	0 (0)	NIE p=0,8
Javor 2005a	**6,6 mies.*** **	Zapalenie żyły wrotnej wątroby	Ogółem	1,4 (1,26)*	10	1,6 (0,95)*	10	0,2 (0,72)	NIE p=0,4

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)#	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**		Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	1,1 (b/d)	27	0,9 (b/d)	27	-0,2 (b/d)	NIE p=0,13
Brown 2017	**3,3 lat^**		Ogółem	1,2 (0,6)	17	0,9 (0,6)	17	-0,3 (0,71)	NIE p=0,1
Javor 2005a	**6,6 mies.*** **	Zwyrodnienie balonowate	Ogółem	1,5 (1,26)*	10	0,3 (0,63)*	10	-1,2 (1,03)	TAK p=0,005
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**		Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	1,2 (b/d)	27	0,4 (b/d)	27	-0,8 (b/d)	TAK p=0,0002
Brown 2017	**3,3 lat^**		Ogółem	1,1 (2,4)	17	0,5 (1,2)	17	-0,6 (0,85)	TAK p=0,01
Javor 2005a	**6,6 mies.*** **	Stopień zwłóknienia wątroby	Ogółem	1,9 (1,26)*	10	1,9 (1,58)*	10	0,0 (0,0)	NIE p=0,1
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**		Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	1,9 (b/d)	27	1,9 (b/d)	27	0,0 (b/d)	NIE p=1,0
Brown 2017	**3,3 lat^**		Ogółem	2,5 (1,1)	17	2,7 (1,2)	17	0,2 (1,39)	NIE p=0,56
Javor 2005a	**6,6 mies.*** **	Ciała Mallory'ego	Ogółem	0,6 (0,95)*	10	0,2 (0,63)*	10	-0,4 (0,69)	NIE p=0,1

#na podstawie obliczeń własnych
*obliczono na podstawie wartości SE z publikacji
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji
***średnia, SD: 1,4 mies.
^średnia, SD: 3,2 lat

Zaobserwowano wyższy odsetek chorych wykazujących stopień stłuszczenia wątroby równy 0 względem wartości początkowej (44,4% względem 7,4%), zmniejszeniu uległ natomiast odsetek chorych o stopniu stłuszczenia wątroby równym 3 (>67% hepatocytów) z 29,6% do 7,4% chorych.

W przypadku stopnia zapalenia zraziков odnotowano zwiększenie odsetka chorych bez ognisk zapalnych w porównaniu z wartością wyjściową (11,1% względem 3,7%) oraz zmniejszenie odsetka chorych z 3. stopniem zapalenia zraziков (zmniejszenie z 11,1% do 3,7%). Również w przypadku zapalenia żyły wrotnej wątroby oraz wystąpienia zwyrodnienia balonowego zaobserwowano zmniejszenie liczby chorych wykazujących najwyższy stopień uszkodzenia oraz zwiększenie odsetka chorych z najniższym stopniem uszkodzeń wątroby.

Tabela 58.
Częstość występowania zmian w parametrach histologicznych wątroby

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy		Populacja	MET			
					Wartość początkowa		Wartość końcowa	
					n (%)	N	n (%)	N
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**	Stopień stłuszczenia wątroby	0 (<5% hepatocytów)	Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	2 (7,4)	27	12 (44,4)	27
			1 (5–33% hepatocytów)		10 (37,0)		9 (33,3)	
			2 (33-67% hepatocytów)		7 (25,9)		4 (14,8)	
			3 (>67% hepatocytów)		8 (29,6)		2 (7,4)	
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**	Stopień zapalenia zrazików	0 (bez ognisk)	Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	1 (3,7)	27	3 (11,1)	27
			1 (<2 ogniska/20 x HPF[15])		19 (70,4)		18 (66,7)	
			2 (2–4 ogniska/20 x HPF)		4 (14,8)		5 (18,5)	
			3 (>4 ogniska/20 x HPF)		3 (11,1)		1 (3,7)	
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**	Zapalenie żyły wrotnej wątroby	0 (brak)	Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	3 (11,1)	27	7 (25,9)	27
			1 (łagodne)		18 (66,7)		15 (55,6)	
			2 (bardziej rozległe niż łagodne)		6 (22,2)		5 (18,5)	

[15] ang. *High Power Field* – pole widzenia w dużym powiększeniu

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy		Populacja	MET			
					Wartość początkowa		Wartość końcowa	
					n (%)	N	n (%)	N
Safar Zadeh 2013	**25,8 mies.**	Zwyrodnienie balonowate	0 (brak)	Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	5 (18,5)	27	18 (66,7)	27
			1 (kilka)		11 (40,7)		6 (22,2)	
			2 (wiele)		11 (40,7)		3 (11,1)	

W populacji chorych z GLD raportowano istotną statystycznie redukcję obojętności wątroby w okresie 12 miesięcy. Wśród chorych z PLD zaobserwowano znamienną statystycznie redukcję tkanki tłuszczowej wątroby. U chorych na ciężkie postaci LD istotną statystycznie zmianę odnotowano zarówno w odniesieniu do objętości wątroby, jak i tkanki tłuszczowej wątroby.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 59.
Średni wynik dotyczący objętości i tkanki tłuszczowej wątroby na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)#	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia uogólniona									
Javor 2005	**12 mies.**	Objętość wątroby [ml]	Ogółem	3 663 (1 262,59)*	15	2 190 (615,80)*	15	-1 473 (n/o)	TAK p<0,001
Lipodystrofia częściowa									
Simha 2012	**6 mies.**	Tkanka tłuszczowa wątroby [%]	Ogółem	10,2 (5,6; 23,7)***	24	8,2 (1,6; 19,2)***	24	-2,0 (b/d)^	TAK p<0,0001
Akinci 2021a	**12 mies.**	Tkanka tłuszczowa wątroby (metoda Dixona) [%]	Ogółem	13 (7)	19	8 (5)	19	-5 (5,56)	TAK p=0,001
Lipodystrofia									
Javor 2005a	**6,6 mies.^**	Objętość wątroby [cm^3]	Kohorta ze sparowanymi wynikami biopsji wątroby	3 209 (1 100,47)*	10	2 391 (803,22)*	10	-818 (744,51)	TAK p=0,007
		Tkanka tłuszczowa wątroby [%] MRI		31 (22,14)*		11 (18,97)*		-20 (17,70)	TAK p=0,006

#na podstawie obliczeń własnych
*obliczono na podstawie wartości SE z publikacji
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji
***mediana (zakres) ^różnica median

3.11.5. Parametry dotyczące funkcjonowania nerek

W badaniu *Lee 2019* w porównaniu z wartością początkową u chorych z GLD znacznej redukcji uległo wydalanie albumin i białka z moczem zarówno po 12, jak i 24 miesiącach przyjmowania metreleptyny. Wyniki te były istotne statystycznie. Po 6 miesiącach stosowania metreleptyny zaobserwowano 83% zmniejszenie wydalania albumin z moczem i 56% zmniejszenie wydalania białka z moczem, jednakże nie zaobserwowano dalszej poprawy. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian CrCl lub eGFR u chorych z GLD w okresie 12 oraz 24 miesięcy. Terapia MET nie prowadziła do istotnych statystycznie zmian w albuminurii, białkomoczu ani szybkości filtracji kłębuszkowej u chorych z PLD.

W badaniu *Mosbah 2022* w grupie chorych z lipodystrofią uogólnioną w odniesieniu do występowania albuminurii w 12 mies. obserwacji odnotowano znamienną statystycznie redukcję wyników względem wartości początkowych z różnicą median wynoszącą -30,4 mg/l.

Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Średni wynik parametrów dotyczących funkcjonowania nerek na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS*
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Lipodystrofia uogólniona									
Lee 2019	**12 mies.**	Szybkość wydalania albumin [mg/24 godz.]	Ogółem	297 (44; 1 429)	54	38 (16; 401)	25	-259	TAK p<0,001
	24 mies.			297 (44; 1 429)	54	58 (16; 96)	20	-239	
Lee 2019	**12 mies.**	Szybkość wydalania białka [mg/24 godz.]	Ogółem	605 (198; 2 250)	58	191 (128; 718)	25	-414	TAK p<0,001
	24 mies.			605 (198; 2 250)	58	185 (130; 306)	20	-420	
Lee 2019	**12 mies.**	eGFR [ml/min/1,73m^2]	Ogółem	143 (111; 169)	71	140 (112; 157)	36	-3	NIE
	24 mies.			143 (111; 169)	71	141 (127; 160)	36	-2	
Lee 2019	**12 mies.**	CrCl [ml/min]	Ogółem	174 (115; 233)	48	156 (111; 199)	23	-18	NIE
	24 mies.			174 (115; 233)	48	171 (122; 209)	20	-3	
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Kreatynina w surowicy [µmol/l]	Ogółem	48,0 (35,0; 61,5)	25	57,5 (38,0; 87,0)	16	9,5	NIE p=0,15
	≥15 mies.			48,0 (35,0; 61,5)	25	53,0 (50,0; 97,0)	11	5,0	NIE p=0,31
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Albuminuria [mg/l]	Ogółem	72,5 (13,3; 488,0)	22	42,1 (19,9; 81,7)	16	-30,4	TAK p=0,01
	≥15 mies.			72,5 (13,3; 488,0)	22	54,0 (20,0; 94,5)	13	-18,5	NIE p=0,73

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS*
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Lipodystrofia częściowa									
Lee 2019	**12 mies.**	Szybkość wydalania albumin [mg/24 godz.]	Ogółem	18 (8; 79)	34	13 (8; 59)	23	-5	NIE
	24 mies.			18 (8; 79)	34	36 (9; 101)	15	18	
Lee 2019	**12 mies.**	Szybkość wydalania białka [mg/24 godz.]	Ogółem	165 (119; 249)	34	183 (132; 229)	23	18	NIE
	24 mies.			165 (119; 249)	34	210 (126; 230)	15	45	
Lee 2019	**12 mies.**	eGFR [ml/min/1,73m^2]	Ogółem	105 (85; 129)	41	109 (87; 129)	30	4	NIE
	24 mies.			105 (85; 129)	41	108 (94; 127)	18	3	
Lee 2019	**12 mies.**	CrCl [ml/min]	Ogółem	111 (94; 163)	28	128 (99; 170)	22	17	NIE
	24 mies.			111 (94; 163)	28	131 (105; 199)	14	20	
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Kreatynina w surowicy [µmol/l]	Ogółem	64,0 (54,0; 70,0)	19	58,0 (54,0; 68,0)	15	-6,0	NIE p=0,41
	≥15 mies.			64,0 (54,0; 70,0)	19	70,0 (60,0; 93,0)	15	6,0	NIE p=0,15
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Albuminuria [mg/l]	Ogółem	11,5 (4,0; 69,1)	18	16,8 (12,2; 72,0)	14	5,3	NIE p=0,59
	≥15 mies.			11,5 (4,0; 69,1)	18	24,0 (11,0; 143,7)	15	12,5	NIE p=0,81
Lipodystrofia									
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Kreatynina w surowicy [µmol/l]	Ogółem	55,5 (45,0; 68,3)	44	58,0 (53,0; 72,0)	31	2,5	NIE p=0,08

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		Różnica median#	IS*
				Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
	≥15 mies.			55,5 (45,0; 68,3)	44	65,5 (52,7; 94,0)	26	10,0	NIE p=0,07
*Mosbah 2022^*	**12 mies.**	Albuminuria [mg/l]	Ogółem	21,3 (7,9; 277,3)	40	28,0 (13,7; 81,2)	30	6,7	NIE p=0,06
	≥15 mies.			21,3 (7,9; 277,3)	40	33,5 (14,0; 88,3)	26	12,2	NIE p=0,94

#na podstawie obliczeń własnych
*na podstawie danych przedstawionych w publikacji, wartość p dla modelu mieszanego we wszystkich punktach czasowych z publikacji *Lee 2019*
^mediana (25., 75. percentyl)

Spośród parametrów dotyczących funkcjonowania nerek istotną statystycznie zmianę po 12 miesiącach leczenia MET zaobserwowano w odniesieniu do stężenia kreatyniny. W przypadku chorych z PLD nie odnotowano istotnych statystycznie zmian wyników dla ciśnienia tętniczego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 61.
Średni wynik parametrów dotyczących funkcjonowania nerek na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)**	IS***
				Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Lipodystrofia									
Vatier 2016	**12 mies.**	Ciśnienie skurczowe [mmHg]	Ogółem	130,1 (13,60)	16	125,1 (12,00)	16	-5,0 (15,98)	NIE p=0,23
		Kreatynina [µmol/l]		62,4 (19,20)		66,7 (19,60)		4,3 (7,18)	TAK p=0,03
		Szybkość wydalania albuminy [mg/l]		297,5 (666,00)		83,4 (223,60)		-214,1 (519,46)	NIE p=0,12
Lipodystrofia częściowa									
Akinci 2021a	**12 mies.**	Ciśnienie skurczowe [mmHg]	Ogółem	126 (16)	19	128 (17)	19	2 (15,59)	NIE p=0,583
		Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]		74 (11)		73 (12)		-1 (9,53)	NIE p=0,653

*obliczono na podstawie wartości SE z publikacji
**na podstawie obliczeń własnych
***na podstawie danych przedstawionych w publikacji

3.11.6. Wynik w skali depresji Becka

Średni wynik w skali depresji Becka był niższy w porównaniu do wartości początkowej po 8., 31. i 91. dniach stosowania MET. W nieparametrycznym teście Friedmana wykazano istotność statystyczną ogólnej zmiany w wyniku obserwowanej do 91. dnia badania (p=0,012). Zgodnie z analizą *post hoc* po korekcie Bonferroniego zmianę istotną statystycznie wykazano po ok. 4 tygodniach leczenia MET.

W badaniu przeprowadzono także analizę wrażliwości, w której wykluczono odpowiedzi na pytania R (dot. apetytu) oraz S (dot. utraty wagi) w skali depresji Becka. Analizę tą przeprowadzono w celu wykazania, że terapia MET wpłynie na redukcje wyniku skali depresji Becka niezależnie od zmian dotyczących apetytu oraz wagi chorych.

W analizie *post hoc* istotność statystyczną po korekcie Bonferroniego wykazano dla zmiany wyniku względem wartości początkowych po 8. dniach (p=0,002), po 31. dniach (p=0,007) oraz 91. dniach (p=0,003) leczenia MET.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Średni wynik w skali depresji Becka na początku badania i po terapii metreleptyną

Badanie	OBS, średnia	Punkt końcowy	Populacja	MET					
				Wartość początkowa		Wartość końcowa		MD (SD)*	IS**
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lipodystrofia częściowa									
Vieira 2022	**8 dni (ok. 1 tyg.)**	Wynik w skali depresji Becka	Ogółem	11,6 (6,8)	10	5,2 (2,5)	10	-6,4 (9,23)	NIE p=0,056
	31 dni (ok. 4 tyg.)			11,6 (6,8)		6,4 (4,9)		-5,2 (6,58)	TAK p=0,034
	91 dni (ok. 13 tyg.)			11,6 (6,8)		6,6 (6,4)		-5,0 (9,94)	NIE p=0,146

*na podstawie obliczeń własnych
**na podstawie danych przedstawionych w publikacji

3.12. Ocena skuteczności MET w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia

Celem badania *Brush 2024* było określenie, czy rozpoczęcie leczenia MET przed wstąpieniem powikłań LD wpływa na długoterminowe wyniki leczenia chorych.

W celu wyszczególnienia podgrup chorych wczesnego i późnego leczenia wykorzystano górne granice normy dla pomiarów kontroli cukrzycy, białkomoczu, hipertrójglicerydemii i chorób wątroby. Wczesne i późne leczenie zostało zdefiniowane odrębnie dla każdej kategorii punktów końcowych. W związku z tym chorzy zostali zaklasyfikowani inaczej w przypadku każdej analizy. Należy podkreślić, że nie było chorych, którzy zostali zaklasyfikowani do grupy wczesnego leczenia dla wszystkich parametrów metabolicznych, co oznacza, że u każdego chorego wystąpiło co najmniej jedno powikłanie lipodystrofii.

Przeprowadzono również dodatkową analizę, w ramach której chorych do grup wczesnego i późnego leczenia zaklasyfikowana na podstawie wieku w momencie rozpoczęcia badania. Chorych w wieku <6 lat przydzielono do grupy wczesnego leczenia. Jednak w grupie tej było tylko 8 chorych. Ponadto jak wskazali autorzy badania kryterium wieku jest mniej dokładne niż podział ze względu na początkowe wartości parametrów metabolicznych, gdyż nawet u młodszych chorych wstąpić mogą powikłania LD.

Istotność statystyczną różnic między grupami przedstawiono na podstawie p-wartości podanych przez autorów publikacji. Ze względu na strukturę badania, brak randomizacji oraz stałego przydziału chorych do grup, odstąpiono od wykonywania samodzielnych obliczeń.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 72 mies. (IQR: 24; 108).

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- parametry metaboliczne;
- stężenie hormonów;
- parametry dotyczące funkcjonowania wątroby;
- parametry dotyczące funkcjonowania nerek.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Parametry metaboliczne

W badaniu *Brush 2024* kontrolę glikemii oceniano za pomocą zmiany średniego wyniku HbA1c względem wartości początkowych. W grupie wczesnego leczenia, do której kategoryzowano chorych z wyjściową wartością HbA1c poniżej 7%, raportowano średnią wartość końcową HbA1c na poziomie 5,3%, w porównaniu do 6,8% w grupie późnego leczenia. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Przez cały okres badania wartość HbA1c < 7% utrzymywało łącznie 90% chorych z grupy wczesnego leczenia. Natomiast w grupie chorych późnego leczenia ww. wartość docelową odnotowano jedynie u 35% chorych.

Hipertrójglicerydemię oceniano na podstawie stężenia trójglicerydów na czczo, przy czym grupę wczesnego leczenia definiowano na podstawie początkowego stężenia trójglicerydów poniżej 150 mg/dl. W grupie tej odnotowano istotną statystycznie różnicę w średnim końcowym stężeniu trójglicerydów w porównaniu z grupą późnego leczenia, odpowiednio 101 mg/dl i 193 mg/dl.

Wyniki te potwierdza analiza dodatkowa, w której chorzy zostali zaklasyfikowani do grup wczesnego i późnego leczenia względem wieku rozpoczęcia terapii. Wykazano istotną statystycznie różnicę między grupą wczesnego i późnego leczenia w odniesieniu do średniego poziomu HbA1c. Zastosowanie MET we wcześniejszym wieku miało również pozytywny wpływ na stężenie trójglicerydów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63.
Średni wynik parametrów metabolicznych wśród chorych na GLD w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	Grupa wczesnego leczenia		Grupa późnego leczenia		IS*
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N	
Chorzy w podziale na grupy ze względu na początkowe wartości parametrów metabolicznych								
Brush 2024	**72 mies.**	HbA1c [%]	Ogółem	5,3 (0,3)**	20	6,8 (0,3)**	43	TAK p=0,001
		Trójglicerydy [mg/dl]		101 (1,0)	10	193 (1,0)	53	TAK p=0,01
Chorzy w podziale na grupy ze względu na wiek								
Brush 2024	**72 mies.**	HbA1c [%]	Ogółem	4,5 (0,5)	8	6,4 (0,2)	55	TAK p=0,001
		Trójglicerydy [mg/dl]		109 (1,0)	8	176 (1,0)	55	NIE p=0,09

*p-wartość podana przez autorów publikacji
**wyniki przedstawione na podstawie treści publikacji, w tabeli 3 wyniki przedstawione są odwrotnie, najprawdopodobniej jest to błąd

Tabela 64.
Częstość występowania docelowych wartości parametrów metabolicznych wśród chorych na GLD w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	Grupa wczesnego leczenia		Grupa późnego leczenia		IS*
				n (%)	N	n (%)	N	
Chorzy w podziale na grupy ze względu na początkowe wartości parametrów metabolicznych								
Brush 2024	**72 mies.**	HbA1c < 7%	Ogółem	18 (90,0)**	20	15 (34,9)**	43	b/d
		Trójglicerydy < 150 mg/dl		3 (30,0)**	10	11 (20,8)	53	b/d

*p-wartość podana przez autorów publikacji
**n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

3.12.2. Stężenie hormonów

W grupie wczesnego leczenia odnotowano o 190% wyższą początkową wartość AUC dla insuliny podczas OGTT, która w okresie badania utrzymywała się na poziomie o 74% wyższym w porównaniu z grupą późnego leczenia (p=0,03). Stosowana przez chorych dawka insuliny nie miała istotnego statystycznie wpływu na analizy (p > 0,05).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Średnie stężenie hormonów wśród chorych na GLD w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	Grupa wczesnego leczenia		Grupa późnego leczenia		IS*
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N	
Chorzy w podziale na grupy ze względu na początkowe wartości parametrów metabolicznych								
Brush 2024	**72 mies.**	Insulina AUC [m j.m./ml/90 min]	Ogółem	20 831 (1,0)	b/d	11 948 (1,0)	b/d	TAK p=0,03

*p-wartość podana przez autorów publikacji

3.12.3. Parametry dotyczące funkcjonowania wątroby

W badaniu *Brush 2024* nasilenie choroby wątroby oceniano za pomocą następujących parametrów wątrobowych: poziom aminotransferaz, płytek krwi oraz wskaźnika APRI.

Grupę wczesnego leczenia określono na podstawie wyjściowego wyniku histopatologicznego zwłóknienia wątroby wynoszącego <3 pkt. W okresie obserwacji w grupie wczesnego leczenia odnotowano zarówno niższy poziom AlAT (30 j./l), jak i AspAT (23 j./l) w porównaniu z grupą późnego leczenia, w której wyniki poziomu aminotransferaz wyniosły odpowiednio 53 j./l i 40 j./l. Różnice między grupami były istotne statystycznie.

Znamienne statystycznie i klinicznie różnice zaobserwowano także w odniesieniu do poziomu płytek krwi oraz APRI. Należy podkreślić, że w grupie chorych wczesnego leczenia odnotowano APRI wynoszący 0,22 pkt, co świadczy o braku zwłóknienia wątroby. Natomiast wśród chorych z grupy późnego leczenia raportowano APRI wynoszący średnio 0,78 pkt, co wskazuje na istotne zwłóknienie wątroby [Lin 2011].

W analizie dodatkowej w podziale chorych względem wieku rozpoczęcia terapii niższy poziom AspAT odnotowano w grupie późnego leczenia. Wynik ten jest niezgodny z analizą główną. Autorzy badania wskazują, że wynika to faktu, iż w młodszej grupie wiekowej aż 3 z 8 chorych miało zaawansowane zwłóknienie wątroby przed podaniem MET. Analiza ta wskazuje również, że występowanie choroby metabolicznej w przebiegu GLD nie zawsze jest związane z wiekiem. Zatem zdefiniowanie wczesnego i późnego leczenia pod względem stanu metabolicznego w przeciwieństwie do wieku jest bardziej kompleksową metodą oceny tego, w jaki sposób czas rozpoczęcia leczenia wpływa na długoterminowe zdrowie metaboliczne u chorych z uogólnioną lipodystrofią.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Średni wynik parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby wśród chorych na GLD w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	Grupa wczesnego leczenia		Grupa późnego leczenia		IS*
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N	
Chorzy w podziale na grupy ze względu na początkowe wartości parametrów metabolicznych								
Brush 2024	**72 mies.**	AIAT [j./l]	Ogółem	30 (1,0)	22	53 (1,0)	16	TAK p=0,02
		AspAT [j./l]	Ogółem	23 (1,0)	22	40 (1,0)	16	TAK p=0,03
		Płytki krwi [tys./µl]	Ogółem	257 (24)	22	152 (28)	16	TAK p=0,01
			CGL	245 (20)	b/d	135 (23)	b/d	TAK p=0,001
		APRI	Ogółem	0,22 (1,3)	22	0,78 (1,3)	16	TAK p=0,001
			CGL	0,27 (1,2)	b/d	0,57 (1,2)	b/d	TAK p=0,01
			AGL	0,20 (1,7)	b/d	1,3 (1,6)	b/d	TAK p=0,02
Chorzy w podziale na grupy ze względu na wiek								
Brush 2024	**72 mies.**	AIAT [j./l]	Ogółem	38 (1,0)	8	40 (1,0)	55	NIE p=0,78
		AspAT [j./l]		43 (1,0)	8	28 (1,0)	55	TAK p=0,04
		Płytki krwi [tys./µl]		255 (32)	8	208 (13)	55	NIE p=0,15
		APRI		0,45 (1,4)	8	0,37 (1,1)	55	NIE p=0,52

*p-wartość podana przez autorów publikacji

3.12.4. Parametry dotyczące funkcjonowania nerek

W badaniu *Brush 2024* jako wskaźnik nefropatii białkomoczowej oceniano 24-godzinną szybkość wydalania białka z moczem.

Grupę wczesnego leczenia zdefiniowano na podstawie wyjściowej szybkości wydalania białka z moczem <300 mg/24 godz. W tej grupie chorych w okresie obserwacji średnia szybkość wydalania białka z moczem utrzymywała się na poziomie 85 mg/24 godz., w porównaniu do 404 mg/24 godz. w grupie późnego leczenia. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Rozpoczęcie przez chorych leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny lub blokerem receptora angiotensyny oraz zwiększenie dawki ww. leków wiązało się ze zmniejszeniem wydalania białka z moczem o 2 mg/24 godz. (p=0,01). W okresie obserwacji docelowe wartości szybkości wydalania białka z moczem (<300 mg/24 godz.) raportowano u ok. 88% chorych z grupy wczesnego leczenia oraz ok. 38% chorych z grupy późnego leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67.
Średni wynik parametrów dotyczących funkcjonowania nerek wśród chorych na GLD w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	Grupa wczesnego leczenia		Grupa późnego leczenia		IS*
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N	
Chorzy w podziale na grupy ze względu na początkowe wartości parametrów metabolicznych								
Brush 2024	**72 mies.**	Szybkość wydalania białka [mg/24 godz.]	Ogółem	85 (1,0)	17	404 (1,0)	32	TAK p=0,001

*p-wartość podana przez autorów publikacji

Tabela 68.
Częstość występowania docelowych parametrów dotyczących funkcjonowania nerek wśród chorych na GLD w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia

Badanie	OBS, mediana	Punkt końcowy	Podgrupa	Grupa wczesnego leczenia		Grupa późnego leczenia		IS
				n (%)	N	n (%)	N	
Chorzy w podziale na grupy ze względu na początkowe wartości parametrów metabolicznych								
Brush 2024	**72 mies.**	Szybkość wydalania białka <300 mg/24 godz.	Ogółem	15 (88,2)**	17	12 (37,5)**	32	b/d

**n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

3.13. Ocena bezpieczeństwa MET na podstawie badań głównych

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa MET na podstawie wyników badania *NIH 991265/20010769*. Wyniki przedstawiono w oparciu o publikacje *Brown 2018* i *Oral 2019*. Dodatkowo uwzględniono dane przedstawione w dokumencie *EMA 2018*.

Według danych przedstawionych w dokumencie EMA w badaniu *NIH 991265/20010769* całkowita ekspozycja chorych z GLD wynosiła 328,3 pacjentolat, a średnia ogólna ekspozycja trwała 62,5 miesięcy. W przypadku podgrupy 1 chorych z PLD oraz chorych z PLD ogółem ekspozycja wynosiła odpowiednio 121,3 i 162 pacjentolata, a średnia ogólna ekspozycja trwała 47,5 miesięcy i 48,1 miesięcy.

Podgrupę 1 z populacji chorych z PLD definiowano jako chorych ze stężeniem HbA1c ≥6,5% lub trójglicerydów ≥5,65 mmol/l.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zgon;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie TEAE;
- zdarzenia TEAE;
- masa ciała;
- parametry laboratoryjne.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

3.13.1. Zgon

W badaniu *NIH 991265/20010769* podczas 14 letniego okresu obserwacji odnotowano 3 zgony w populacji chorych z uogólnioną LD i 1 zgon wśród chorych z częściową LD.

Żaden ze zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 69.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET	
				n (%)	N
*NIH 991265/20010769 (Brown 2018)^*	14 lat	Zgon w czasie trwania badania	Ogółem GLD	3 (4,5)	66
			Nabyta GLD	1 (4,8)*	21
			Wrodzona GLD	2 (4,4)**	45
*NIH 991265/20010769 (Oral 2019)^*			Ogółem PLD	1 (2,4)***	41
			Podgrupa 1 PLD	1 (3,2)	31

*postępująca schyłkowa choroba wątroby
**zapalenie trzustki i wstrząs, a następnie zatrzymanie akcji serca u 1 chorego (chory był hospitalizowany z rozpoznaniem zapalenia trzustki, podczas hospitalizacji nie otrzymywał MET, zmarł po zatrzymaniu krążenia w 3. dobie hospitalizacji); niewydolność nerek u 1 chorego
^żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem
***encefalopatia niedokrwienna wynikająca niedotlenienia niezwiązana z leczeniem

3.13.2. Ciężkie działania niepożądane

Wystąpienie ciężkiego działania niepożądanego raportowano u 3 (4,5%) chorych z GLD. W populacji chorych z PLD nie odnotowano wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 70.
Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET	
				n (%)	N
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	Ciężkie TEAE związane z leczeniem	Ogółem GLD	3 (4,5)*	66
			Nabyta GLD	1 (4,8)	21
			Wrodzona GLD	2 (4,4)	45
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Ogółem PLD	0 (0,0)	41
			Podgrupa 1 PLD	0 (0,0)	31

*przypadki nadciśnienia tętniczego, niewydolności oddechowej i anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego (ALCL) – każdy u jednego chorego; ALCL czyli zdarzenie szczególnego zainteresowania wystąpiło u chorego 10 miesięcy po dodatnim wyniku na obecność przeciwciał neutralizujących. Przerwano leczenie na 6 miesięcy, wycięto nowotwór i wznowiono leczenie a chory był wolny od nowotworu przez resztę czasu trwania udziału w badaniu

3.13.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane odnotowano u 48,5% chorych z GLD i 19,5% chorych z PLD, przy czym najczęściej występowały: hipoglikemia, zmęczenie oraz zmniejszenie masy ciała. Częstość występowania działań niepożądanych była zbliżona wśród chorych z nabytą i wrodzoną GLD. Podobny odsetek działań niepożądanych odnotowano również w populacji PLD ogółem i w podgrupie 1.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 71.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET	
				n (%)	N
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	TEAE związane z leczeniem	Ogółem GLD	32 (48,5)	66
			Nabyta GLD	11 (52,4)	21
			Wrodzona GLD	21 (46,7)	45
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Ogółem PLD	8 (19,5)	41
			Podgrupa 1 PLD	7 (22,6)	31
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)		TEAE związane z leczeniem o ciężkim stopniu nasilenia	Ogółem GLD	7 (10,6)	66
			Nabyta GLD	2 (9,5)	21
			Wrodzona GLD	5 (11,1)	45
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Ogółem PLD	0 (0,0)	41
			Podgrupa 1 PLD	0 (0,0)	31
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek*	Ogółem GLD	1 (1,5)	66
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	14 lat	Hipoglikemia	Ogółem GLD	8 (12,1)	66
		Zmniejszony apetyt		4 (6,1)	
			Ogółem PLD	0 (0,0)	41
			Podgrupa 1 PLD	0 (0,0)	31
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)		Hipoglikemia	Ogółem PLD	3 (7,3)	41
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			Podgrupa 1 PLD	3 (9,7)	31

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET	
				n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit					
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	14 lat	Nudności	Ogółem GLD	2 (3,0)	66
			Ogółem PLD	0 (0,0)	41
			Podgrupa 1 PLD	0 (0,0)	31
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	14 lat	Łysienie	Ogółem GLD	2 (3,0)	66
			Ogółem PLD	2 (4,9)	41
			Podgrupa 1 PLD	2 (6,5)	31
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	14 lat	Nadmierne krwawienie miesięczne (*menorrhagia*)	Ogółem GLD	2 (3,0)	66
			Ogółem PLD	0 (0,0)	41
			Podgrupa 1 PLD	0 (0,0)	31
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	14 lat	Zmęczenie	Ogółem GLD	4 (6,1)	66
			Ogółem PLD	3 (7,3)	41
			Podgrupa 1 PLD	3 (9,7)	31
Badania diagnostyczne					
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	14 lat	Zmniejszenie masy ciała	Ogółem GLD	15 (22,7)	66
			Ogółem PLD	1 (2,4)	41
			Podgrupa 1 PLD	1 (3,2)	31
		Neutralizujące przeciwciała	Ogółem GLD	4 (6,1)	66
			Ogółem PLD	0 (0,0)	41
			Podgrupa 1 PLD	0 (0,0)	31
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	14 lat	Reakcje w miejscu iniekcji	Ogółem GLD	2 (3,0)	66
			Ogółem PLD	2 (4,9)	41
			Podgrupa 1 PLD	1 (3,2)	31

*które rozwinęły się po około 1 roku i 10 miesiącach leczenia MET

3.13.4. Ciężkie TEAE

Ciężkie TEAE raportowano u 34,8% chorych z GLD i 24,4% chorych z PLD. Najczęściej występowały ciężkie zakażenia i zaburzenia wątrobowe.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 72.
Częstość występowania ciężkich TEAE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET	
				n (%)	N
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	Ciężkie TEAE	Ogółem GLD	23 (34,8)*	66
			Nabyta GLD	11 (52,4)	21
			Wrodzona GLD	12 (26,7)	45
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Ogółem PLD	10 (24,4)	41
			Podgrupa 1 PLD	7 (22,6)	31
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	Ciężkie zakażenia	Ogółem GLD	7 (10,6)^	66
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Ogółem PLD	3 (7,3)^^	41
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)			Podgrupa 1 PLD	2 (6,5)	31
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)	14 lat	Nowotwór	Podgrupa 1 PLD	2 (6,5)^^^	31
Zaburzenia wątrobowe					
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	Zaburzenia wątrobowe	Ogółem GLD	5 (7,6)**	66

*u 3 chorych występowały zdarzenia z kategorii TEAE potencjalnie związane z potencjalnym zdarzeniem nadwrażliwości w tym u 1 chorego z niewydolność oddechowa związana z bólem w klatce piersiowej o ciężkim stopniu nasilenia i niestrawnością, u 1 chorego z astmą w wywiadzie z ciężkim dyskomfortem w klatce piersiowej, zaczerwienieniem i dusznością z towarzyszącym napadem paniki; u obu tych chorych wznowiono podawanie MET bez nawrotu zdarzenia niepożądanego. U trzeciego chorego doszło do zatrzymania krążenia jako prawdopodobnej konsekwencji zapalenia trzustki i wstrząsu septycznego, co zostało uznane za niezwiązane z badanym lekiem. Żadne z innych zdarzeń prawdopodobnie związanych z nadwrażliwością nie doprowadziło do zgonu lub przerwania leczenia i nie było uznane za związane z leczeniem
**3 przypadki hospitalizacji i 2 ważne zdarzenia medyczne zagrażające choremu; wszystkie uznane za niezwiązane z leczeniem
***1 chory cierpiał na zapalenie tkanki łącznej, zakażenie paciorkowcami i zapalenie gardła, podczas gdy u drugiego wystąpiło zapalenie kości i szpiku oraz zapalenie tkanki łącznej; wszystkie zdarzenia były niezwiązane z leczeniem i nie doprowadziły do przerwania leczenia
^żadne nie było związane z leczeniem i nie doprowadziło do przerwania leczenia. W publikacji *EMA 2018* wskazano, że zapalenie płuc i sepsa zostały zgłoszone u więcej niż 1 osoby (każde wystąpiło u 2 chorych)
^^w tym zapalenie tkanki łącznej, zakażenie paciorkowcami, zapalenie gardła i szpiku kostnego; niezwiązane z leczeniem
^^^wśród pozostałych chorych z PLD odnotowano 1 przypadek nowotworu

3.13.5. TEAE

U 89,4% chorych z populacji GLD wystąpiło ≥1 TEAE, większość z nich o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. W grupie chorych z PLD występowanie zdarzeń niepożądanych raportowano u 85,4% chorych.

Najczęściej występujące TEAE w badaniu były spójne z oczekiwanym efektem działania MET i obejmowały zmniejszenie masy ciała, hipoglikemię i zmniejszony apetyt.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 73.
Częstość występowania TEAE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET	
				n (%)	N
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	≥1 TEAE	Ogółem GLD	59 (89,4)^	66
			Nabyta GLD	21 (100,0)	21
			Wrodzona GLD	38 (84,4)	45
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Ogółem PLD	35 (85,4)	41
			Podgrupa 1 PLD	27 (87,1)	31
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)		TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	Ogółem GLD	29 (43,9)	66
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)			Nabyta GLD	14 (66,7)	21
			Wrodzona GLD	15 (33,3)	45
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Ogółem PLD	16 (39,0)	41
			Podgrupa 1 PLD	13 (41,9)	31
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)		TEAE prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem GLD	5 (7,6)[	66
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)			Nabyta GLD	2 (9,5)*	21
			Wrodzona GLD	3 (6,7)**	45
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Ogółem PLD	1 (2,4)	41
			Podgrupa 1 PLD	1 (3,2)	31
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ogółem GLD	10 (15,2)	66
		Łagodny nowotwór piersi		2 (3,0)	66

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET	
				n (%)	N
		Chłoniak z obwodowych komórek T		2 (3,0)	66
		Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek		1 (1,5)	66
		Rak podstawnokomórkowy		1 (1,5)	66
		Rak piersi u chorej z chłoniakiem z obwodowych komórek T		1 (1,5)	66
		Mięśniak gładki macicy		1 (1,5)	66
		Nowotwór jajnika		1 (1,5)	66
		Brodawkowaty rak tarczycy		1 (1,5)	66
		Guz ziarnistokomórkowy		1 (1,5)	66
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	14 lat	Nowotwór ogółem	Ogółem PLD	5 (12,2)$^{\Delta}$	41
		Gruczolak nadnerczy		1 (2,4)	41
		Brodawki odbytowo-płciowe		1 (2,4)	41
		Łagodny nowotwór tarczycy		1 (2,4)	41
		Łagodny potworniak zarodkowy jajnika		1 (2,4)$^{¥}$	41
		Nerwiak osłonkowy i nowotwór układu nerwowego (guz kulszowy)		1 (2,4)$^{\Delta\Delta¥}$	41
Zaburzenia układu immunologicznego					
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	Możliwe zaburzenia autoimmunologiczne	Ogółem GLD	7 (10,6)$^{\#}$	66
		Autoimmunologiczne zapalenie wątroby		3 (4,5)	66
		Membranoproliferacyjne zapalenie kłębuszków nerkowych		2 (3,0)	66
		Ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych		2 (3,0)	66
		Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy		1 (1,5)$^{\#\#}$	66
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	14 lat	Zaburzenia autoimmunologiczne	Ogółem PLD	0 (0,0)	41
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	Hipoglikemia	Ogółem GLD	10 (15,2)^^	66
			Nabyta GLD	4 (19,0)	21
			Wrodzona GLD	6 (13,3)	45
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Ogółem PLD	7 (17,1) $\lceil\lceil$	41
			Podgrupa 1 PLD	6 (19,4)	31
		Zmniejszony apetyt	Ogółem GLD	8 (12,1)	66

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET	
				n (%)	N
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)			Nabyta GLD	2 (9,5)	21
			Wrodzona GLD	6 (13,3)	45
Zaburzenia układu nerwowego					
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	Ból głowy	Ogółem GLD	8 (12,1)	66
			Nabyta GLD	3 (14,3)	21
			Wrodzona GLD	5 (11,1)	45
Zaburzenia żołądka i jelit					
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	Ból brzucha	Ogółem GLD	11 (16,7)	66
			Nabyta GLD	4 (19,0)	21
			Wrodzona GLD	7 (15,6)	45
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Ogółem PLD	6 (14,6)	41
			Podgrupa 1 PLD	6 (19,4)	31
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)		Zapalenie trzustki lub nawracające zapalenie trzustki	Ogółem GLD	3 (4,5)###	66
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)		Zapalenie trzustki powstałe w czasie trwania leczenia	Ogółem GLD	4 (6,1)	
			Podgrupa 1 PLD	1 (3,2)	31
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)		Nudności	Ogółem PLD	6 (14,6)	41
			Podgrupa 1 PLD	5 (16,1)	31
		Zaparcia	Ogółem PLD	3 (7,3)	41
			Podgrupa 1 PLD	3 (9,7)	31
		Zapalenie trzustki	Ogółem PLD	2 (4,9)¥¥	41
Zaburzenia wątrobowe					
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	Zaburzenia wątroby	Ogółem GLD	10 (15,2)***	66
		Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Ogółem GLD	3 (4,5)	66
		Zaburzenie wątroby (nasilenie istniejącego wcześniej niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby)	Ogółem GLD	2 (3,0)	66
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)		Zaburzenia wątroby nowo rozpoznane	Ogółem PLD	2 (4,9)ΔΔΔ	41
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)		Zdarzenia wątrobowe	Podgrupa 1 PLD	2 (6,5)	31
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
	14 lat	Łysienie	Ogółem PLD	3 (7,3)	41

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET	
				n (%)	N
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Podgrupa 1 PLD	3 (9,7)	31
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	14 lat	Ból stawów	Ogółem PLD	3 (7,3)	41
			Podgrupa 1 PLD	2 (6,5)	31
		Ból pleców	Ogółem PLD	2 (4,9)	41
			Podgrupa 1 PLD	2 (6,5)	31
		Ból kończyn	Ogółem PLD	3 (7,3)	41
			Podgrupa 1 PLD	2 (6,5)	31
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)	14 lat	Zmęczenie	Ogółem PLD	3 (7,3)	41
			Podgrupa 1 PLD	3 (9,7)	31
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	TEAE potencjalnie związane z potencjalnym zdarzeniem nadwrażliwości	Ogółem GLD	18 (27,3)^^^	66
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)		Reakcje w miejscu iniekcji		4 (6,1)◊	66
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)		TEAE potencjalnie związane z potencjalnym zdarzeniem nadwrażliwości	Ogółem PLD	6 (14,6)◊◊	41
		Reakcje w miejscu iniekcji		3 (7,3)¥¥¥	41
NIH 991265/20010769 (EMA 2018)		TEAE potencjalnie związane z potencjalnym zdarzeniem nadwrażliwości	Podgrupa 1 PLD	0 (0,0)◊◊	31
Badania diagnostyczne					
NIH 991265/20010769 (Brown 2018)	14 lat	Zmniejszenie masy ciała	Ogółem GLD	17 (25,8)	66
			Nabyta GLD	7 (33,3)	21
			Wrodzona GLD	10 (22,2)	45
NIH 991265/20010769 (Oral 2019)			Ogółem PLD	2 (4,9)	41
			Podgrupa 1 PLD	2 (6,5)	31

^większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane
^^wśród 10 chorych z hipoglikemią, 8 przypadków uznano za związane z leczeniem. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i żadne ze zdarzeń nie doprowadziło do przerwania leczenia. Chorzy którzy doświadczyli hipoglikemii stosowali terapię insulinową z/bez lekami doustnymi. W dokumencie *EMA 2018* wskazano, że w grupie z GLD u 12% chorych występowały zdarzenia o łagodnym stopniu nasilenia uważane za prawdopodobnie związane z leczeniem i 75% chorych mogło kontrolować hipoglikemię za pomocą diety zamiast leków
^^^oceniano w oparciu o szerokich terminów standaryzowanych MedDRA (SMQs). Zdarzenia w tej kategorii miały umiarkowane nasilenie, nie były ciężkie i nie prowadziły do przerwania leczenia. W

ramach tej kategorii najczęściej raportowane zdarzenia obejmowały kaszel (n=4, 6%), obrzęk, świąd i duszność (n=3 każdy, 5%), i astma (n=2, 3%). Reakcje w miejscu iniekcji, w tym rumień i pokrzywka zgłoszono u 4 (6,1%) chorych

*w tym chłoniak z obwodowych komórek T u 1 chorego; postępująca schyłkowa choroba wątroby u 1 chorego

**zapalenie trzustki i wstrząs, a następnie zatrzymanie akcji serca u 1 chorego (chory był hospitalizowany z rozpoznaniem zapalenia trzustki, podczas hospitalizacji nie otrzymywał MET, zmarł po zatrzymaniu krążenia w 3. dobie hospitalizacji); niewydolność nerek u 1 chorego; pogorszenie stężenia trójglicerydów (podwyższenie) / pogorszenie kontroli glikemii u 1 chorego

***u 8 chorych występowały zaburzenia wątroby w przeszłości w tym powiększenie wątroby lub powiększenie wątroby i śledziony [n = 6], niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby lub stłuszczeniowe zapalenie wątroby [n = 4], autoimmunologiczne zapalenie wątroby [n = 3], marskość wątroby [n = 3], zwłóknienie wątroby [n = 2], zapalenie wątroby [n = 2], i stłuszczenie [n = 2]; w dokumencie *EMA 2018* wskazano, że u 5 chorych zdarzenie uznano za ciężkie i 1 doprowadziło do przerwania leczenia i następnie zgonu chorego (przewlekła niewydolność wątroby i encefalopatia)

#inne niż ciężkie i ocenione jako niezwiązane z badanym lekiem; tylko u 1 chorego nie występowały wcześniej choroby autoimmunologiczne, chociaż ten chory miał chorobę wątroby o ciężkim stopniu nasilenia w momencie włączenia do badania

##u chorego z ogniskowym segmentalnym stwardnieniem kłębuszków nerkowych

###z których wszystkie oceniono jako zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia i niezwiązane z badanym lekiem. Wszyscy trzej chorzy mieli w wywiadzie zapalenie trzustki i hipertrójglicerydemię

◊żadne ze zdarzeń nie doprowadziło do przerwania leczenia

⌈w publikacji *EMA 2018* wskazano 6%; przyczyna rozbieżności nieznana. Wskazano także że TEAE prowadzące do przerwania leczenia były uznane za niezwiązane z leczeniem i każde ze zdarzeń wystąpiło u 1 chorego

⌈⌈wszyscy chorzy stosowali leki obniżające stężenie glukozy (insulina z/bez leczenia doustnego); wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane; żadne ze zdarzeń nie doprowadziło do przerwania leczenia

◊◊w tym obrzęk i rumień (po 2 chorych) i kaszel, reakcja anafilaktyczna, wysypka i pokrzywka (po 1 chorym); wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i były niezwiązane z badanym lekiem, żadne ze zdarzeń nie miało ciężkiego stopnia nasilenia i nie doprowadziło do przerwania leczenia

◊◊◊żadne ze zdarzeń nie miało ciężkiego stopnia nasilenia i żadne ze zdarzeń nie było ciężkie i nie doprowadziło do przerwania leczenia

Δżadne ze zdarzeń nie było związane z leczeniem

ΔΔnerwiak osłonkowy w wywiadzie

ΔΔΔoba przypadki były stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, ocenionym jako łagodne i niezwiązane z badanym leczeniem i nie doprowadziły do przerwania leczenia. U jednego z tych chorych wyjściowo stwierdzono powiększenie wątroby, a aktywność AlAT i AspAT znajdowały się w granicach normy na początku badania u obu chorych

¥raportowano jako ciężkie zdarzenie niepożądane

¥¥u 1 z chorych w wywiadzie występowało zapalenie trzustki i hipertrójglicerydemia, zapalenie trzustki było związane z podejrzeniem niestosowania się do leczenia MET. U drugiego chorego zapalenie trzustki było spowodowane nagłym przerwaniem leczenia MET. Oba zdarzenia zapalenia trzustki miały ciężkie nasilenie i według oceny badacza nie były związane z badanym lekiem

¥¥¥o umiarkowanym stopniu nasilenia, o nasileniu innym niż ciężkie, nie doprowadziło do przerwania leczenia

3.13.6. Masa ciała

Średnia redukcja masy ciała względem wartości początkowej wynosiła u chorych z GLD stosujących MET 2,8 kg po 6 miesiącach i 2,7 kg po 12 miesiącach. W publikacji *EMA 2018* wskazano ponadto, że po 24. miesiącach raportowano redukcję masy ciała o średnio 1,4 kg w populacji GLD i 0,7 kg w grupie chorych z PLD.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 74.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowej

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	MET	
				Średnia (SD)	N
Lipodystrofia uogólniona					
***NIH 991265/20010769* (*Brown 2018*)**	6 mies.	Zmiana masy ciała względem wartości początkowej [kg]	Ogółem	-2,8 (3,24)	26
	12 mies.			-2,7 (5,21)	39
***NIH 991265/20010769* (EMA *2018*)**	24 mies.			-1,4 (b/d)	b/d
Lipodystrofia częściowa					
***NIH 991265/20010769* (EMA *2018*)**	6 mies.	Zmiana masy ciała względem wartości początkowej [kg]	Ogółem	-0,6 (b/d)	b/d
	12 mies.			-0,7 (b/d)	b/d
	24 mies.			-0,7 (b/d)	b/d

3.13.7. Parametry laboratoryjne

W publikacji *EMA 2018* wskazano, że u chorych z GLD i PLD odnotowano niewielkie średnie zmiany względem wartości początkowych po 12 i 24 miesiącach w odniesieniu do parametrów hematologicznych, w tym hemoglobiny, białych krwinek (WBC) i liczby płytek krwi ze spójnymi średnimi wartościami odnotowanymi w czasie zarówno w grupie GLD, jak i podgrupie PLD, przy czym w tej pierwszej wykazano stosunkowo większe zmiany.

Poziomy elektrolitów, w tym sodu, potasu i chlorków, a także testy czynnościowe nerek wykazały tylko niewielkie średnie zmiany od wizyty początkowej do 12. i 24. mies., przy czym w badaniu *NIH 991265/20010769* odnotowano spójne średnie wartości w czasie zarówno dla

grupy GLD, jak i podgrupy PLD. Odnotowano brak istotnych klinicznie zmian innych parametrów w czasie leczenia MET.

Chorzy z LD doświadczyli tylko niewielkich zmian względem wartości początkowych po 12 i 24 miesiącach leczenia w odniesieniu do ciśnienia skurczowego/rozkurczowego krwi i pulsu.

3.14. Ocena bezpieczeństwa MET na podstawie badań jednoramiennych

Analizę bezpieczeństwa metreleptyny w populacji chorych z lipodystrofią częściową i uogólnioną przeprowadzono również na podstawie badań jednoramiennych: *Brown 2017*, *Javor 2005*, *Mosbah 2022*, *Simha 2012*, *Lee 2019, FHA101 (Ajluni 2016), Akinci 2021a, Ebihara 2025* i *Alfadhel 2026*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane;
- TEAE;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.14.1. Zgony

W badaniu *Brown 2017* w przypadku dwóch chorych odnotowano zgon lata po przerwaniu leczenia MET z powodu nieprzestrzegania zaleceń, jeden z powodu schyłkowej niewydolności nerek, drugi z nieznanego powodu. Zgon spowodowany powikłaniami wskutek niewydolności wątroby raportowano u 3 chorych po 4, 6 i 12 latach od zakończenia leczenia MET. U wszystkich chorych niewydolność wątroby występowała przed rozpoczęciem terapii.

W badaniu *Mosbah 2022* w trakcie leczenia MET odnotowano 4 (8,5%) zgony, w tym 3 (10,7%) w grupie chorych z lipodystrofią uogólnioną (udar krwotoczny, niewydolność serca, niewydolność wątroby) i 1 (5,3%) zgon wśród chorych z lipodystrofią częściową (przerzutowy rak trzustki).

W badaniu *Alfadhel 2026* zgłoszono jeden zgon, który został uznany za niezwiązany z leczeniem MET.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75.
Częstość występowania zgonów

Badanie	OBS, mediana czasu leczenia MET	Punkt końcowy	Podgrupa	MET	
				n (%)	N
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.*	Zgon	Ogółem	1 (4,3)^^	23
Alfadhel 2026	>3 lata*		Ogółem	1 (2,6)**	38
Ebihara 2025	4,3 lata***		Ogółem	2 (4,2)^	48
Mosbah 2022	31,7 mies.	Zgon w czasie trwania badania	GLD	3 (10,7)	28
			PLD	1 (5,3)	19
			Ogółem	4 (8,5)	47

*okres obserwacji
**jeden chorych z rozpoznaniem GLD1 zmarł w wyniku zakażenia górnych dróg oddechowych, której powikłaniem było zatrzymanie akcji serca; zdarzenie to uznano za niezwiązane z leczeniem (podawanie metreleptyny przerwano 5 tygodni wcześniej)
***średni okres obserwacji
^dwóch chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane (ostry zawał mięśnia sercowego, wysięk opłucnowy), zmarło w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu. Związek między działaniami niepożądanymi u tych chorych a leczeniem metreleptyną nie był jasny
^^67-letni chory z LD, u którego doszło do utraty przytomności i wynikającego z niej krwiaka podtwardówkowego, zmarł w wyniku upadku. W wywiadzie chorego odnotowano nadciśnienie tętnicze, chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół nakładania się tocznia rumieniowatego układowego oraz napady padaczkowe

3.14.2. Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniu *Ebihara 2025* były zmniejszony apetyt oraz pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał neutralizujących, które wystąpiły u 6,3% chorych oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia, utrata masy ciała oraz pozytywny wyniki testu na obecność przeciwciał zgłoszone u 4,2% chorych. Pozostałe działania niepożądane zgłoszono u pojedynczych chorych. Działania niepożądane, które spowodowały przerwanie leczenia metreleptyną, obejmowały reakcję anafilaktyczną, zwiększoną liczbę eozynofili oraz podwyższone stężenie immunoglobuliny E we krwi.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych na lipodystrofię**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
Działania niepożądane					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Działania niepożądane ogółem	Ogółem	15 (31,3)	48
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Niedokrwistość makrocytarna	Ogółem	1 (2,1)	48
Zaburzenia układu immunologicznego					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Reakcja anafilaktyczna^ ***	Ogółem	1 (2,1)	48
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Hipertrójglicerydemia	Ogółem	1 (2,1)	48
		Hipoglikemia	Ogółem	1 (2,1)	48
		Zmniejszenie apetytu	Ogółem	3 (6,3)	48
		Obniżona tolerancja glukozy	Ogółem	1 (2,1)	48
Zaburzenia serca					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Ostry zawał mięśnia sercowego***	Ogółem	1 (2,1)	48
		Zwężenie zastawki aortalnej***	Ogółem	1 (2,1)	48
Zaburzenia naczyniowe					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Nadciśnienie	Ogółem	1 (2,1)	48
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Wysięk opłucnowy***	Ogółem	1 (2,1)	48
Zaburzenia żołądka i jelit					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Biegunka	Ogółem	1 (2,1)	48
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Zaburzenia czynności wątroby	Ogółem	1 (2,1)	48
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Egzema	Ogółem	1 (2,1)	48
		Świąd	Ogółem	1 (2,1)	48
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Ogółem	2 (4,2)	48
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Ogółem	1 (2,1)	48
		Opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia	Ogółem	1 (2,1)	48
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Podwyższone stężenie immunoglobuliny E we krwi^	Ogółem	1 (2,1)	48
		Wzrost liczby eozynofilii^ ***	Ogółem	1 (2,1)	48

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
		Wzrost stężenia hemoglobiny glikozylowanej	Ogółem	1 (2,1)	48
		Obniżenie stężenia witaminy B12	Ogółem	1 (2,1)	48
		Utrata masy ciała	Ogółem	2 (4,2)	48
		Pozytywny wyniki testu na obecność przeciwciał***	Ogółem	2 (4,2)	48
		Pozytywny wynik testu na przeciwciała neutralizujące***	Ogółem	3 (6,3)	48
		Wzrost stężenia leptyny	Ogółem	1 (2,1)	48
Inne					
Ebihara 2025	**4,3 lata***	Zmniejszona odpowiedź na leczenie	Ogółem	1 (2,1)	48

*średni okres obserwacji
**u chorych mogło wystąpić >1 działanie niepożądane
***uznane za ciężkie działanie niepożądane
^działania niepożądane, które spowodowały przerwanie leczenia metreleptyną

3.14.3. TEAE

W badaniu *Javor 2005* terapia metreleptyną była dobrze tolerowana przez wszystkich chorych. Stosowanie MET przerwano przed upływem 12 miesięcy u 5 chorych, u których wystąpiło zdarzenie, które prawdopodobnie uniemożliwiłoby pomyślne zakończenie badania (wzrost enzymów wątrobowych oraz ostra niewydolność oddechowa u 1 chorego, nasilenie białkomoczu i rozpoznanie błoniastoproliferacyjnego kłębuszkowego zapalenia nerek u 1 chorego, progresja limfadenopatii oraz chłoniak z komórek T u 1 chorego, niestosowanie zalecanych leków, w tym leptynę, piorunujące zapalenie trzustki z sepsą i wstrząsem hipowolemicznym, a w konsekwencji zgon pomimo leczenia u 1 chorego, wielokrotne operacje z powodu choroby naczyń obwodowych z przedłużającą się hospitalizacją u 1 chorego).

W populacji chorych na PLD łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia zostały zgłoszone przez dwóch chorych i ustąpiły bez jakiejkolwiek interwencji terapeutycznej. Wystąpienie hipoglikemii u jednego chorego wymagało zmniejszenia dawki insuliny.

Wśród chorych pediatrycznych TEAE ogółem odnotowano u 41,5% chorych, przy czym najczęściej występowały: utrata apetytu lub/i spadek masy ciała u 24,5% chorych, hipoglikemia u 7,5% chorych oraz zmęczenie u 5,7% chorych.

W badaniu *Mosbah 2022* u jednego chorego z autoimmunologiczną postacią GLD doszło do wytworzenia neutralizujących autoprzeciwciał przeciwko metreleptynie i jednoczesnego pogorszenia wartości metabolicznych po 45 mies. leczenia. U jednego chorego rozwinęła się alergia skórna na metreleptynę, co doprowadziło do przerwania leczenia po 1 mies. terapii.

W badaniu *Alfadhel 2026* wystąpienie TEAE odnotowano u 10,8% chorych. Najczęściej raportowano krwawienie z nosa i utrata masy ciała.

W badaniu *FHA101* większość (95,7%) chorych doświadczyło co najmniej jednego TEAE w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Większość TEAE miało nasilenie łagodne. Wśród najczęściej zgłaszanych TEAE były nudności, hipoglikemia oraz zakażenie dróg moczowych. W czasie badania nie zgłoszono przypadków zapalenia wątroby, białkomoczu ani chłoniaka z komórek T.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 77.
Częstość występowania TEAE u chorych na lipodystrofię

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
Alfadhel 2026	**>3 lata**	TEAE ogółem	Ogółem	4 (10,8)^^	37
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.		Ogółem	22 (95,7)	23
Brown 2017	**12 mies.***		Ogółem	22 (41,5)**	53
Javor 2005	**12 mies.**	TEAE prowadzące do przerwania leczenia ogółem	GLD	5 (33,3)	15
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.	TEAE o łagodnym nasileniu	Ogółem	19 (82,6)	23
		TEAE o umiarkowanym nasileniu	Ogółem	12 (52,2)	23
		TEAE o ciężkim nasileniu	Ogółem	5 (21,7)	23
		Ciężkie TEAE	Ogółem	6 (26,1)###	23
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	4 (17,4)	23
		Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	6 (26,1)#	23
		Zapalenie zatok	Ogółem	4 (17,4)	23
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.	Powiększenie węzłów chłonnych	Ogółem	3 (13,0)	23

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone					
Brown 2017	**12 mies.***	Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy	Ogółem	1 (1,9)	53
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.	Chłoniak z komórek T	Ogółem	0 (0,0)	23
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Brown 2017	**12 mies.***	Utrata apetytu i/lub spadek masy ciała	Ogółem	13 (24,5)	53
Simha 2012	**6 mies.**	Hipoglikemia	PLD	1 (4,2)	24
Brown 2017	**12 mies.***		Ogółem	4 (7,5)	53
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.		Ogółem	6 (26,1)^^^	23
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej					
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.	Skurcze mięśni	Ogółem	3 (13,0)	23
		Ból mięśni	Ogółem	3 (13,0)	23
Zaburzenia psychiczne					
Alfadhel 2026	**>3 lata**	Niepokój	Ogółem	1 (2,7)	37
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Alfadhel 2026	**>3 lata**	Krwawienie z nosa	Ogółem	2 (5,4)	37
Zaburzenia żołądka i jelit					
Alfadhel 2026	**>3 lata**	Biegunka	Ogółem	1 (2,7)	37
Brown 2017	**12 mies.***	Nudności	Ogółem	1 (1,9)	53
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.		Ogółem	9 (39,1)	23
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.	Wymioty	Ogółem	4 (17,4)	23
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.	Ból brzucha	Ogółem	3 (13,0)	23
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
Lee 2019	**24 mies.**	Schyłkowa niewydolność nerek	Ogółem	5 (4,3)	115
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
Brown 2017	**12 mies.***	Krwotok miesiączkowy	Ogółem	1 (1,9)	53
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Simha 2012	**6 mies.**	Łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia	PLD	2 (8,3)	24
Brown 2017	**12 mies.***	Zmęczenie	Ogółem	3 (5,7)	53
		Wypadanie włosów		2 (3,8)	53
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	Ogółem	4 (17,4)##	23

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.	Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia	Ogółem	4 (17,4)##	23
Mosbah 2022	**≥15 mies.**	Autoprzeciwciała przeciwko MET i/lub alergia na MET	Ogółem	2 (4,3)	47
			GLD	2 (7,1^)	28
			PLD	0 (0,0)	19
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.	Zapalenie wątroby	Ogółem	0 (0,0)	23
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
Alfadhel 2026	**>3 lata**	Utrata masy ciała	Ogółem	2 (5,4)	37
Brown 2017	**12 mies.***	Przeciwciała neutralizujące	Ogółem	2 (3,8)	53
FHA101 (Ajluni 2016)	12 mies.	Białkomocz	Ogółem	0 (0,0)	23

*średnia, SD: 0,2 mies.
**27 zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 22 chorych
^w publikacji podano wartość 4,0%, przyczyna rozbieżności nie jest znana
^^u niektórych chorych wystąpiło >1 TEAE
^^^u 6 chorych odnotowano 12 przypadków hipoglikemii. Spośród tych przypadków 10 miało łagodny przebieg, a po jednym miało przebieg umiarkowany lub ciężki
#u 2 chorych z nawracającymi zakażeniami dróg moczowych w wywiadzie wystąpiło 6 zdarzeń
##wszystkie zdarzenia w miejscu wstrzyknięcia miały łagodny przebieg, z wyjątkiem 1 przypadku świądu w miejscu wstrzyknięcia, którego nasilenie oceniono jako umiarkowane
###u 6 chorych wystąpiło 8 ciężkich TEAE, w tym pojedyncze przypadki zawrotów głowy, bólu w klatce piersiowej, zapalenia tkanki łącznej, zakażenia dróg moczowych wywołanego przez *Escherichia coli*, innych zakażeń dróg moczowych, zapalenia żołądka i jelit, hipoglikemii oraz utraty przytomności. Chorzy, u których wystąpiły te TEAE, mieli zazwyczaj w wywiadzie podobne epizody przed rozpoczęciem leczenia

3.14.4. Zdarzenia niepożądane

W czasie 12 miesięcy obserwacji w badaniu *Akinci 2021a* wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę metreleptyny, zgłosili zdarzenia niepożądane. Większość AE miało nasilenie łagodne lub umiarkowane.

U 59% chorych wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, które było potencjalnie lub prawdopodobnie związane z leczeniem metreleptyną. Nie zgłoszono ciężkich AE potencjalnie lub prawdopodobnie związanych z lekiem.

Najczęściej zgłaszanymi AE były: zakażenie górnych dróg oddechowych, hipoglikemia oraz biegunka.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 78.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych na lipodystrofię

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
Akinci 2021a	**12 mies.**	AE ogółem	Ogółem	22 (100,0)	22
		AE o łagodnym stopniu nasilenia	Ogółem	17 (77,3)*	22
		AE o umiarkowanym stopniu nasilenia	Ogółem	18 (81,8)	22
		AE o ciężkim stopniu nasilenia	Ogółem	11 (50,0)	22
		Ciężkie AE	Ogółem	7 (31,8)**	22
		AE potencjalnie lub prawdopodobnie związane z lekiem ogółem	Ogółem	13 (59,1)	22
		AE potencjalnie lub prawdopodobnie związane z lekiem o łagodnym stopniu nasilenia	Ogółem	11 (50,0)	22
		AE potencjalnie lub prawdopodobnie związane z lekiem o umiarkowanym stopniu nasilenia	Ogółem	9 (40,9)	22
		AE potencjalnie lub prawdopodobnie związane z lekiem o ciężkim stopniu nasilenia	Ogółem	2 (9,1)	22
		Ciężkie AE potencjalnie lub prawdopodobnie związane z lekiem	Ogółem	0 (0,0)	22
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Akinci 2021a	**12 mies.**	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	11 (50,0)	22
		Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	3 (13,6)	22
Zaburzenia układu nerwowego					
Akinci 2021a	**12 mies.**	Zawroty głowy (ang. *dizziness*)	Ogółem	3 (13,6)	22
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Akinci 2021a	**12 mies.**	Hipoglikemia	Ogółem	6 (27,2)	22
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Akinci 2021a	**12 mies.**	Zaostrzenie astmy	Ogółem	3 (13,6)	22
Zaburzenia żołądka i jelit					
Akinci 2021a	**12 mies.**	Biegunka	Ogółem	5 (22,7)	22

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
		Ból brzucha	Ogółem	3 (13,6)	22
		Nudności	Ogółem	3 (13,6)	22
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Akinci 2021a	**12 mies.**	Wysypka poza miejscem wstrzyknięcia	Ogółem	3 (13,6)***	22
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Akinci 2021a	**12 mies.**	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Ogółem	4 (18,2)	22

*w publikacji podano 63,6%, przyczyna rozbieżności nieznana
**w publikacji podano 31,2%, przyczyna rozbieżności nieznana
***u 1 chorego wystąpiły ziarniniaki skórne

3.15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2018*.

Ciężkie nieprawidłowości metaboliczne u chorych z LD są często trudne do kontrolowania nawet przy wysokich dawkach obecnie dostępnych terapii przeciwcukrzycowych i hipolipemizujących. Istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba wprowadzenia terapii zastępczej, która będzie skutecznie łagodzić zaburzenia metaboliczne u chorych, u których nieskuteczne są standardowe terapie. Terapie są nie tylko mniej skuteczne u chorych z głęboką insulinoopornością, ale także w niewielkim stopniu wpływają na mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstaw rozwoju choroby. Dostępne leczenie nie jest bezpośrednio ukierunkowane na przyczynę choroby. Zastąpienie leptyny rekombinowanym analogiem wpływa na jeden z głównych czynników patofizjologicznych.

W badaniach klinicznych wykazano, że metreleptyna wpływa na poprawę zaburzeń metabolicznych związanych z niedoborem leptyny u chorych z lipodystrofią, tj. zmniejsza stężenie HbA1c i trójglicerydów. Zmiana stężenia HbA1c była zgodna z poprawą wrażliwości na insulinę, a klinicznie i statystycznie istotną poprawę uzyskano w głównym badaniu zarówno dla chorych z GLD, jak i PLD. W obu grupach chorych odnotowano również klinicznie i statystycznie istotną poprawę hipertrójglicerydemii,. Analiza podgrup według parametrów metabolicznych na początku badania wykazała, że u chorych z cięższymi wyjściowymi parametrami HbA1c/TG odnotowano większą redukcję w stosunku do wartości wyjściowych.

Większość zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynikała z charakteru leczenia i chorób współistniejących w populacji docelowej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, takich jak zdarzenia immunogenne, hipoglikemia, chłoniaki T-komórkowe i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, była na ogół niska. Badania wykazały bardzo małą liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych, które można uznać za związane z leczeniem. W żadnym z badań nie zaobserwowano niepokojących trendów wśród chorych na LD w odniesieniu do zdarzeń związanych z nadwrażliwością na leczenie. Przeciwciała przeciwko leczeniu (ADA) nie miały wpływu na profil bezpieczeństwa chorych. Przeciwciała przeciwko metreleptynie wykryto, prawie u 90% chorych, a prawie 10% z nich było przeciwciałami neutralizującymi, co mogło prowadzić do

utraty skuteczności leczenia, ale także blokować pozostałą endogenną leptynę u chorych na PLD.

Metreleptyna zwiększa insulinooporność, zwiększając tym samym prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii i konieczności dostosowania dawek leków przeciwcukrzycowych. Na ogół epizody hipoglikemii miały łagodne nasilenie, nie miały następstw klinicznych i żaden nie doprowadził do przerwania leczenia. Większość zdarzeń można było również kontrolować za pomocą diety i nie wymagało to dostosowania dawek leków przeciwcukrzycowych. Nagłe przerwanie leczenia metreleptyną może spowodować efekt z odbicia objawiający się ciężkimi epizodami zapalenia trzustki, dlatego zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki metreleptyny w czasie 2 tygodni w celu zminimalizowania ryzyka.

Pomimo ograniczeń przedstawionych danych wynikających z niskiej częstości i zróżnicowania objawów choroby oraz retrospektywnej analizy danych, klinicznie i statystycznie istotna oraz utrzymująca się redukcja stężenia HbA1c i trójglicerydów **wskazuje jednoznacznie na wysoką skuteczność leczenia.** Przedstawione wyniki maja tym większe znaczenie w kontekście bardzo wysokiej niezaspokojonej potrzeby medycznej chorych z lipodystrofią, u których występują ciężkie zespoły metaboliczne, których nie można odpowiednio kontrolować dostępnymi terapiami przeciwcukrzycowymi i hipolipemizującymi.

Dane dotyczące bezpieczeństwa nie wykazały występowania żadnych nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych, jednak istnieje kilka niepewności dotyczących stosowania metreleptyny ze względu na ograniczoną wielkość bazy danych dotyczących bezpieczeństwa, brak grupy kontrolnej w badaniach, liczne choroby współistniejące w populacji docelowej, które stanowią wyzwanie podczas oceny, a także brak wiarygodnej metody wykrywania przeciwciał przeciwlekowych.

U chorych z potwierdzoną wrodzoną lub nabytą uogólnioną LD (zespół Berardinelli-Seip i zespół Lawrence'a) **korzystne działanie metreleptyny wyraźnie przewyższa potencjalne ryzyko**. Są to chorzy z największą potrzebą leczenia i ze znikomym stężeniem endogennej leptyny. Pomimo ograniczonych dostępnych danych dotyczących chorych pediatrycznych, uznano, że chorzy pediatryczni z GLD powyżej 2 lat mogą odnieść korzyści z leczenia metreleptyną.

Wśród chorych na rodzinną lub nabytą częściową LD występuje podgrupa chorych, których lipodystrofię można odpowiednio kontrolować za pomocą dostosowanej diety, leczenia przeciwcukrzycowego i hipolipemizującego. Właściwe wydaje się ograniczenie stosowania MET tylko do tych chorych na PLD, u których standardowe leczenie nie zapewniło odpowiedniej kontroli metabolicznej.

Uznano, że nie jest możliwe dostarczenie wyczerpujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MET w rzeczywistej praktyce klinicznej u chorych z LD ze względu na rzadkość jej występowania. W konsekwencji populacja włączana do badań klinicznych jest bardzo ograniczona.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Myalepta® w leczeniu lipodystrofii oceniono jako korzystny.

3.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Myalepta® [*ChPL Myalepta®*];
- FDA 2024 [*FDA Myalept® 2024*];
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

3.16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.16.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Dane pochodzące z badań klinicznych nie potwierdzają bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności metreleptyny u chorych z lipodystrofią związaną z HIV.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano występowanie uogólnionej nadwrażliwości (np. anafilaksji, pokrzywki lub wysypki uogólnionej). Reakcje anafilaktyczne mogą występować bezpośrednio po podaniu.

W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast i trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego Myalepta® oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

Ostre zapalenie trzustki związane z przerwaniem leczenia produktem leczniczym Myalepta®

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). W przypadku rozwoju zapalenia trzustki w okresie leczenia metreleptyną zaleca się dalsze, nieprzerwane podawanie metreleptyny, ponieważ nagłe zaprzestanie leczenia może wywołać zaostrzenie choroby. Jeśli konieczne jest przerwanie z jakiegokolwiek powodu, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w okresie 2 tygodni w połączeniu ze stosowaniem diety niskotłuszczowej. W okresie stopniowego zmniejszania dawki należy kontrolować stężenie trójglicerydów oraz rozważyć, jeśli jest to konieczne, rozpoczęcie stosowania lub dostosowanie dawki produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych wskazujących na zapalenie trzustki należy przeprowadzić odpowiednią ocenę kliniczną.

Hipoglikemia w trakcie równoczesnego stosowania insuliny i innych leków przeciwcukrzycowych

U chorych otrzymujących leki przeciwcukrzycowe, w szczególności insulinę lub leki zwiększające wydzielanie insuliny (np. sulfonylomoczniki), istnieje ryzyko występowania hipoglikemii. W czasie pierwszych 2 tygodni leczenia może być konieczne znaczne zmniejszenie dawki (o co najmniej 50% lub więcej) w stosunku do zapotrzebowania na insulinę w punkcie początkowym. Po ustabilizowaniu zapotrzebowania na insulinę, u niektórych chorych, może być również konieczne dostosowanie dawek innych leków przeciwcukrzycowych w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

U chorych równocześnie leczonych insuliną (szczególnie w dużych dawkach) bądź lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, lub otrzymujących leczenie skojarzone, należy bardzo

dokładnie kontrolować stężenie glukozy we krwi. Chorzy i opiekunowie powinni zwracać uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe hipoglikemii.

W przypadku epizodów hipoglikemii o łagodnym przebiegu można rozważyć podanie pokarmu jako alternatywę dla modyfikacji dawki leków przeciwcukrzycowych zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego.

U chorych przyjmujących insulinę (lub inne produkty lecznicze podawane podskórnie) równocześnie z produktem leczniczym Myalepta® zaleca się rotację miejsc wstrzyknięcia.

Chłoniak T-komórkowy

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania chłoniaka T-komórkowego podczas stosowania produktu leczniczego Myalepta®, jednak nie ustalono związku przyczynowego między stosowaniem produktu leczniczego a rozwojem i/lub progresją chłoniaka. Korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia należy dokładnie rozważyć u chorych z nabytą lipodystrofią uogólnioną lub z istotnymi zaburzeniami hematologicznymi (w tym leukopenią, neutropenią, zaburzeniami dotyczącymi szpiku kostnego, chłoniakiem i (lub) powiększeniem węzłów chłonnych).

Immunogenność

Działanie blokujące reakcji zachodzącej pomiędzy metreleptyną a receptorem rekombinowanej leptyny obserwowano w badaniu *in vitro* we krwi u większości chorych, jednak nie można wyraźnie ustalić wpływu na skuteczność metreleptyny Chociaż nie zostało to potwierdzone w badaniach klinicznych, neutralizujące działanie przeciwciał może teoretycznie wpływać na aktywność leptyny endogennej.

Poważne i ciężkie zakażenia

U chorych z poważnymi i ciężkimi zakażeniami stosowanie metreleptyny należy kontynuować wyłącznie wedle zaleceń lekarza. Nie można wykluczyć związku pomiędzy pojawieniem się działania blokującego przeciwko metreleptynie a poważnymi i ciężkimi zakażeniami.

Choroby autoimmunologiczne

U niektórych chorych obserwowano progresję/zaostrzenia zaburzeń autoimmunologicznych, w tym ciężkie autoimmunologiczne zapalenie wątroby, jednakże nie ustalono związku przyczynowego między leczeniem produktem Myalepta® a progresją choroby autoimmunologicznej. Zaleca się bardzo dokładne kontrolowanie pod kątem zaostrzeń zasadniczej choroby autoimmunologicznej (nagłe pojawienie się ciężkich objawów). U chorych z chorobami autoimmunologicznymi należy dokładnie rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia związane z leczeniem metreleptyną.

Ciąża, karmienie piersią, płodność

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Myalepta® w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. U chorych narażonych na działanie metreleptyny w okresie ciąży zgłaszano poronienia, martwe urodzenia i porody przedwczesne, chociaż obecnie nie ma żadnych dowodów wskazujących na związek przyczynowy z leczeniem.

Nie wiadomo, czy metreleptyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Leptyna endogenna jest obecna w mleku kobiecym. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy podawanie metreleptyny biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Istnieją dane wskazujące, że metreleptyna może zwiększać płodność, w związku z działaniem na hormon luteinizujący, z możliwością nieplanowanego zajścia w ciążę.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Myalepta® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ponieważ powoduje uczucie zmęczenia i zawroty głowy.

3.16.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Działania niepożądane najczęściej występujące w badaniach klinicznych obejmują hipoglikemię (14%) i zmniejszenie masy ciała (17%).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste (≥ 1/10), częste (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz o częstości nieznanej[16] (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Myalepta® (metreleptyna). Ze względu na liczbę chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią leczonych w ramach badań klinicznych, niemożliwe jest wykrycie z całą pewnością zdarzeń niepożądanych występujących z częstością na poziomie <1%.

Tabela 79.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Myalepta® (metreleptyna)

	metreleptyna	
	Działania niepożądane	**Częstość występowania**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	grypa, zapalenie płuc	nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna	nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia	bardzo częste
	zmniejszenie apetytu	częste
	cukrzyca, hiperfagia, insulinooporność	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	częste
Zaburzenia serca	tachykardia	nieznana
Zaburzenia naczyniowe	zakrzepica żył głębokich	nieznana
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, duszność, wysięk opłucnowy	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, nudności	częste
	ból brzucha, biegunka, zapalenie trzustki, wymioty	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	częste
	świąd, wysypka, pokrzywka	nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, ból mięśni	nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	krwotok miesiączkowy	częste
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	częste

[16] Globalne doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

	metreleptyna	
	Działania niepożądane	**Częstość występowania**
	zwiększenie tkanki tłuszczowej, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy	nieznana
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała	bardzo częste
	przeciwciała neutralizujące	częste
	nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi, wzrost stężenia trójglicerydów we krwi, obecność swoistych przeciwciał przeciwko lekowi, wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej, zwiększenie masy ciała	nieznana

3.16.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Ostre zapalenie trzustki związane z przerwaniem leczenia metreleptyną

W badaniach klinicznych u 6 chorych (w tym 4 z lipodystrofią uogólnioną i 2 z lipodystrofią częściową) wystąpiło zapalenie trzustki zaistniałe w trakcie leczenia. U wszystkich chorych odnotowano w wywiadzie zapalenie trzustki i hipertrójglicerydemię. Podejrzewa się, że nagłe przerwanie leczenia lub dawkowanie niezgodne ze schematem podania miało wpływ na wystąpienie zapalenia trzustki u 2 chorych. Przypuszcza się, że mechanizm zapalenia trzustki u tych chorych był rezultatem hipertrójglicerydemii a, co za tym idzie, zwiększonego ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki w warunkach przerwania skutecznego leczenia hipertrójglicerydemii.

Hipoglikemia

Metreleptyna może zmniejszać oporność na insulinę u chorych z cukrzycą, powodując wystąpienie hipoglikemii. Hipoglikemia, uznawana za powiązaną z leczeniem metreleptyną, występowała u 14,2% badanych chorych. Wszystkie zgłaszane przypadki hipoglikemii u chorych z lipodystrofią uogólnioną i z LD częściową miały przebieg łagodny bez wystąpienia objawów lub następstw klinicznych. Większość epizodów hipoglikemii można było wyleczyć poprzez spożycie pokarmu, tylko w stosunkowo niewielu przypadkach zaszła konieczności modyfikacji dawkowania leku przeciwcukrzycowego.

Chłoniak T-komórkowy

W badaniach klinicznych zgłoszono trzy przypadki chłoniaka T-komórkowego podczas stosowania metreleptyny. U wszystkich trzech chorych występowała nabyta lipodystrofia

uogólniona. U dwóch z tych chorych rozpoznano chłoniaka z obwodowych komórek T w okresie przyjmowania produktu leczniczego Myalepta®. Obaj chorzy mieli upośledzoną odporność i istotne zaburzenia hematologiczne, w tym ciężkie zaburzenia szpiku kostnego, przed rozpoczęciem leczenia. U dziecka otrzymującego produkt leczniczy Myalepta®, u którego nie występowały zaburzenia hematologiczne przed rozpoczęciem leczenia, zgłoszono odrębny przypadek wystąpienia chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Immunogenność

W badaniach klinicznych (badania *NIH 991265/20010769* oraz *FHA101*) odsetek przeciwciał przeciwko lekowi w przypadku chorych z uogólnioną i częściową LD uczestniczących w badaniach i na podstawie dostępnych danych wynosił 88% (65 spośród 74 chorych). Działanie blokujące reakcji zachodzącej pomiędzy metreleptyną a receptorem rekombinowanej leptyny obserwowano w badaniu *in vitro* we krwi u większości chorych (98 spośród 102 chorych, czyli 96%), jednak nie można było wyraźnie ustalić wpływu na skuteczność metreleptyny. U 5 chorych z uogólnioną LD wystąpiły poważne lub ciężkie zakażenia, które były tymczasowo powiązane z >80% aktywnością blokującą przeciwko metreleptynie. Zdarzenia te obejmowały: 1 epizod poważnego i ciężkiego zapalenia wyrostka robaczkowego u 1 chorego, 2 epizody poważnego i ciężkiego zapalenia płuc u chorych, pojedynczy epizod poważnej i ciężkiej posocznicy oraz nie zagrażającego życiu, ciężkiego zapalenia dziąseł u 1 chorego, a także 6 epizodów poważnej i ciężkiej posocznicy lub bakteriemii oraz 1 epizod nie zagrażającego życiu, ciężkiego zapalenia ucha u 1 chorego. Jedno poważne i ciężkie zapalenie wyrostka robaczkowego było tymczasowo powiązane z aktywnością blokującą działanie skierowane przeciwko metreleptynie u chorego z częściową LD, który nie należał do podgrupy chorych z lipodystrofią częściową. Chociaż były one powiązane tymczasowo, nie jest możliwe jednoznaczne potwierdzenie lub zaprzeczenie bezpośredniego związku z leczeniem metreleptyną na podstawie obecnie dostępnych dowodów. U chorych z lipodystrofią, u których występowały aktywność blokująca przeciwko metreleptynie i równoczesne zakażenia, uzyskano odpowiedź na standardowe leczenie.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 3,4% chorych z lipodystrofią leczonych metreleptyną. Wszystkie przypadki zgłoszone w ramach badań klinicznych u chorych z lipodystrofią miały przebieg łagodny lub umiarkowanie ciężki i w żadnych z nich nie

przerwano leczenia. Większość przypadków wystąpiła w pierwszych 1-2 miesiącach po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci i młodzież

W dwóch zakończonych badaniach klinicznych (*NIH 991265/20010769* oraz *FHA101*) uczestniczyło 52 dzieci (4 w podgrupie chorych z lipodystrofią częściową i 48 z lipodystrofią uogólnioną) zakwalifikowanych i otrzymujących metreleptynę. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dla dzieci w wieku poniżej 2 lat w grupie chorych z lipodystrofią uogólnioną i dzieci w wieku poniżej 12 lat w grupie chorych z lipodystrofią częściową. Generalnie bezpieczeństwo stosowania i tolerancja metreleptyny są podobne u chorych dzieci i dorosłych.

U chorych z lipodystrofią uogólnioną ogólna częstość występowania działań niepożądanych była podobna, niezależnie od wieku. Poważne działania niepożądane zgłaszano u 2 chorych, nasilenie nadciśnienia tętniczego i rozwój chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. U chorych z lipodystrofią częściową, ocena w grupach wiekowych jest ograniczona ze względu na małą liczebność próby. U dzieci i młodzieży z podgrupy chorych z lipodystrofią częściową nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych.

3.16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2024 roku wskazano na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

Ryzyko rozwoju przeciwciał neutralizujących endogenną leptynę i/lub produkt leczniczy Myalept®

U dwóch chorych z uogólnioną lipodystrofią leczonych produktem leczniczym Myalept® (ciężkie zakażenia, wzrost HbA1c i trójglicerydów) i trzech chorych bez lipodystrofii, którzy otrzymali produkt leczniczy Myalept®, zidentyfikowano przeciwciała przeciwko metreleptynie o działaniu neutralizującym *in vitro* na leptynę związane ze zdarzeniami niepożądanymi odpowiadającymi utracie aktywności endogennej leptyny i/lub utratą skuteczności (nadmierny przyrost masy ciała, rozwój nietolerancji glukozy lub cukrzyca). Implikacje kliniczne związane z rozwojem przeciwciał przeciwmetreleptynowych o działaniu neutralizującym nie są obecnie dobrze scharakteryzowane ze względu na niewielką liczbę doniesień. Konieczne może być wykonanie testu na obecność przeciwciał anty-metreleptynowych o działaniu neutralizującym

u chorych, u których rozwinęły się ciężkie infekcje lub którzy wykazują oznaki wskazujące na utratę skuteczności leczenia metreleptyny.

Chłoniak

Podczas przyjmowania produktu leczniczego Myalept® odnotowano trzy przypadki chłoniaka T-komórkowego. Wszyscy trzej chorzy mieli nabytą uogólnioną lipodystrofię. U dwóch z tych chorych podczas otrzymywania produktu Myalept® rozpoznano chłoniaka z obwodowych komórek T. Obaj chorzy mieli niedobór odporności i znaczące nieprawidłowości hematologiczne, w tym ciężkie nieprawidłowości szpiku kostnego przed rozpoczęciem leczenia. Odrębny przypadek anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego odnotowano u chorego otrzymującego metreleptynę, u którego przed leczeniem nie występowały nieprawidłowości hematologiczne.

U chorych z nabytą uogólnioną lipodystrofią nieleczonych produktem Myalept® zgłaszano zaburzenia limfoproliferacyjne, w tym chłoniaki. Nie ustalono związku przyczynowego między leczeniem metreleptyną a rozwojem i/lub progresją chłoniaka. Nabyte lipodystrofie są związane z chorobami autoimmunologicznymi, natomiast choroby autoimmunologiczne są związane ze zwiększonym ryzykiem nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków.

Należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem produktem Myalept® u chorych z nabytą uogólnioną lipodystrofią i/lub z istotnymi zaburzeniami hematologicznymi (w tym leukopenią, neutropenią, nieprawidłowościami szpiku kostnego, chłoniakiem i/lub powiększeniem węzłów chłonnych).

Hipoglikemia przy jednoczesnym stosowaniu insuliny i substancji pobudzających wydzielanie insuliny

W celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii, u niektórych chorych może być konieczne dostosowanie dawki, w tym możliwe znaczne zmniejszenie dawki insuliny lub leków pobudzających wydzielanie insuliny (np. pochodnych sulfonylomocznika). Podczas leczenia produktem leczniczym Myalept® należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi u chorych leczonych jednocześnie insuliną, szczególnie tych otrzymujących duże dawki lub leki pobudzające wydzielanie insuliny (np. pochodne sulfonylomocznika).

Autoimmunizacja

Leptyna odgrywa rolę w homeostazie układu odpornościowego. Nabyte lipodystrofie są związane z chorobami autoimmunologicznymi, w tym z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby i błoniasto-proliferacyjnym zapaleniem kłębuszków nerkowych. U niektórych chorych z nabytą uogólnioną lipodystrofią leczonych produktem leczniczym Myalept® obserwowano przypadki progresji autoimmunologicznego zapalenia wątroby i błonowo-rozrostowego kłębuszkowego zapalenia nerek (związane z ciężkim białkomoczem i niewydolnością nerek). Nie ustalono związku przyczynowego między leczeniem metreleptyną a rozwojem i/lub progresją choroby autoimmunologicznej. Należy dokładnie rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Myalept® u chorych z chorobami autoimmunologicznymi.

Nadwrażliwość

Zgłaszano uogólnioną nadwrażliwość (np. anafilaksję, pokrzywkę lub uogólnioną wysypkę) u chorych przyjmujących produkt Myalept®. Należy poinstruować chorego, aby niezwłocznie zasięgnął porady lekarza w sprawie przerwania stosowania leku Myalept®, jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości.

Toksyczność związana z alkoholem benzylowym

Produkt leczniczy Myalept® po rozpuszczeniu w bakteriostatycznej wodzie do wstrzykiwań zawiera alkohol benzylowy. Produkt leczniczy Myalept® nie zawiera środków konserwujących po odtworzeniu w jałowej wodzie do wstrzykiwań. Jałowa woda do wstrzykiwań niezawierająca konserwantów jest zalecana do stosowania u noworodków i niemowląt. Konserwujący alkohol benzylowy jest powiązany z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi i zgonami u dzieci, szczególnie u noworodków i wcześniaków.

Program REMS

Produkt leczniczy Myalept® jest dostępny tylko w ramach programu ograniczonej dystrybucji w ramach strategii oceny i ograniczenia ryzyka (REMS), zwanego programem Myalept® REMS, ze względu na ryzyko związane z rozwojem przeciwciał przeciwko metreleptynie, które neutralizują endogenną leptynę i/lub produkt Myalept® oraz ryzyko wystąpienia chłoniaka.

Istotne wymagania programu obejmują:

- lekarze muszą uzyskać certyfikat programu poprzez zapisanie się i ukończenie szkolenia;
- apteki muszą posiadać certyfikat programu i wydawać produkt leczniczy dopiero po otrzymaniu formularza autoryzacji recepty Myalept® REMS dla każdej nowej recepty.

3.16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports, WHO UMC oraz AEMS

Informacje na stronach internetowych ADRReports, WHO UMC oraz AEMS dotyczących zgłoszeń zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić po zastosowaniu leku, nie muszą być bezpośrednio związane z jego stosowaniem. **Zgłoszenie nie stanowi potwierdzenia związku przyczynowego między produktem a zdarzeniem, a dane powinny być interpretowane w szerszym kontekście innych dostępnych informacji.**

Do najczęściej występujących zdarzeń w bazie ADRReports należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, procedury chirurgiczne i medyczne, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w bazie WHO były: zaburzenia i stany ogólne w miejscu podania, badania diagnostyczne, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, procedury chirurgiczne i medyczne, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w bazie AEMS były: zaburzenia i stany ogólne w miejscu podania, badania diagnostyczne, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Tabela 80.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych metreleptyną

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 23.08.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	**200**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Badania diagnostyczne	163
Procedury chirurgiczne i medyczne	102
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	131
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	116
Baza WHO (data zbierania danych: 23.08.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	**476**
Badania diagnostyczne	366
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	350
Procedury chirurgiczne i medyczne	199
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	228
Zaburzenia żołądka i jelit	213
Baza AEMS (data zbierania danych w bazie: 24.08.2026 r.)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	477
Badania diagnostyczne	369
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	365
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	246
Zaburzenia żołądka i jelit	242

data przeszukania: 26.08.2026 r.
Opracowanie własne na podstawie *WHO UMC 2026*, *ADRReports 2026, AEMS 2026*

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących badaną interwencję oraz komparator. W związku z tym porównanie między MET+BSC względem BSC zdecydowano się przedstawić w oparciu o analizę wyników pochodzących z publikacji *Cook 2021a*, w której porównano dane pochodzące od chorych uczestniczących w badaniach klinicznych dla MET z danymi naturalnego przebiegu LD kohorty chorych stosujących tylko BSC. W analizie porównawczej autorzy publikacji zastosowali odpowiednie metody dopasowania chorych leczonych i nieleczonych MET;
- w analizie *Cook 2021a* dane z obu grup zbierane były w sposób retrospektywny, jednak dane dla chorych leczonych MET pochodziły od 105 chorych włączonych do jednoramiennego badania *NIH 991265/20010769* przedstawionego szczegółowo w niniejszej analizie. Z kolei dane dla kohorty chorych stosujących BSC pochodziły od chorych zakwalifikowanych do badania *Akinci 2019*, które jest największym dostępnym badaniem dotyczącym naturalnego przebiegu lipodystrofii;
- autorzy publikacji *Cook 2021a* podkreślili, że w badaniach klinicznych MET uczestniczyli chorzy z cięższą lub bardziej zaawansowaną postacią LD niż w badaniach naturalnego przebiegu LD ze względu na zastosowane kryteria włączenia do badań klinicznych. W analizie *Cook 2021a* zastosowano odpowiednie dopasowanie chorych leczonych MET i stosujących BSC w celu zmniejszenia tych różnic. Jednak nawet po dopasowaniu chorych, grupa leczona MET cechowała się większymi nieprawidłowościami w zakresie parametrów metabolicznych oraz powikłaniami kardiologicznymi i chorobami nerek. Mimo to terapia MET wiązała się z 65% zmniejszeniem ryzyka zgonu oszacowanym za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a;
- w analizie *Cook 2021a* dane wyodrębnione z dokumentacji medycznej chorych nieleczonych wcześniej MET zawierały istotne zdarzenia kliniczne od urodzenia, podczas gdy dane wyodrębnione z dokumentacji chorych leczonych MET obejmowały głównie zdarzenia kliniczne od początku włączenia do badania (a nie od daty

wystąpienia pierwszych objawów lub rozpoznania). Jest to związane z metodologią dostępnych badań wynikającą z faktu, iż lipodystrofia jest chorobą rzadką;

- chorzy biorący udział w badaniach oceniających terapię MET przeszli szereg badań, które mogą wykraczać poza rutynową praktykę kliniczną, takich jak biopsje wątroby lub echokardiogramy wykonywane na potrzeby badania klinicznego. Dopasowanie chorych wymagało uwzględnienia potencjalnie istotnych różnic demograficznych i klinicznych między kohortami, a także określenia momentu w ciągu życia chorego nieleczonego wcześniej MET, który odpowiadał optymalnemu dopasowaniu do każdego chorego leczonego MET w momencie rozpoczęcia leczenia;
- wśród chorych nieleczonych MET dane dotyczące stosowanego leczenia wspomagającego dostępne były tylko dla 89 (38,7%) z 230 chorych. Dane były więc niewystraczające, aby przeprowadzić dalsze analizy. Ograniczenie to wynika z niskiej częstości występowania lipodystrofii oraz braku dostępności bardziej szczegółowych badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby. Niemniej jednak zgodnie z wytycznymi klinicznymi w ramach BSC stosowane są standardowo leki przeciwcukrzycowe, insulina oraz leki hipolipemizujące;
- część badań (*Javor 2005, Javor 2005a, Vatier 2016*) włączonych do analizy badań jednoramiennych cechowała się bardzo małą liczebnością populacji, lecz ze względu na fakt, iż LD jest chorobą rzadką zdecydowano się włączyć badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych;
- w niektórych badaniach włączonych do analizy badań jednoramiennych wyników nie przedstawiono w podziale na populację GLD i PLD, jednak w badaniu głównym *NIH 991265/20010769* wyniki zostały przedstawione oddzielnie dla chorych na lipodystrofię uogólnioną i częściową;
- w badaniu *NIH 991265/20010769* odnotowano stosunkowo wysoką utratę chorych: 34,8% w populacji GLD i 36,6% w populacji PLD, należy jednak zauważyć, że dotyczyła ona 14-letniego okresu obserwacji. Ponadto, wśród najczęstszych powodów utraty chorych z badania wymieniano przejście do innych badań z MET oraz nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Należy jednak pamiętać, iż LD nie należy do chorób występujących często i badania przeprowadzane są na grupach o relatywnie niedużej liczebności, stąd też utrata nawet niewielkiej liczby chorych może skutkować wysokim odsetkiem w stosunku do liczebności całej badanej grupy;

- kryteria włączenia do badania *NIH 991265/20010769* obejmowały wystąpienie u chorych co najmniej 1 zaburzenia metabolicznego: cukrzycy (wg kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2007 r.), stężenia insuliny na czczo >30 µj./ml lub poziomu trójglicerydów na czczo >200 mg/dl (>2,26 mmol/l). Zgodnie z wytycznymi ADA z 2007 roku w celu rozpoznania cukrzycy konieczne jest spełnienie 1 z następujących kryteriów: objawy cukrzycy i glikemia przygodna ≥200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l), FPG ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) lub glikemia w 120. minucie OGTT ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) [ADA 2007]. W programie lekowym natomiast jedno z kryteriów to cukrzyca rozpoznawana na podstawie HbA1c ≥6,5%. Kryteria określone w programie lekowym są zgodne z kryteriami zdefiniowanymi w najnowszych wytycznych *ADA 2020* oraz bazujących na nich wytycznych *PTD 2021*, w których jako kryterium rozpoznania cukrzycy dodano HbA1C ≥6,5%. W związku z tym populacja w badaniach może w niewielkim stopniu różnić się od wnioskowanej populacji. Należy mieć na uwadze, że w badaniu *NIH 991265/20010769* analiza podgrup według parametrów metabolicznych na początku badania wykazała, że u chorych z cięższymi nieprawidłowościami w wyjściowych parametrach HbA1c/TG odnotowano większą redukcję w stosunku do wartości wyjściowych;
- badanie główne *NIH 991265/20010769* oraz większość badań włączonych do analizy badań jednoramiennych przeprowadzone zostały w 1 ośrodku *US National Institutes of Health.* Należy jednak zauważyć, że jest to ośrodek specjalizujący się w leczeniu lipodystrofii, a chorzy pochodzili z różnych krajów: Stanów Zjednoczonych, Belgii, Niemiec, Włoch, Litwy, Hiszpanii, Zjednoczonego Królewska, Turcji, Albanii, Izraela, Serbii, Argentyny, Kanady, Indii, Madagaskaru, Pakistanu, Peru i Arabii Saudyjskiej;
- do analizy włączono badania niezaślepione, jednak biorąc pod uwagę specyfikę ocenianej interwencji, przeprowadzenie badań zaślepionych byłoby trudne.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo metreleptyny+BSC względem BSC w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną i częściową lipodystrofią.

Porównanie MET+BSC względem BSC

Porównanie pośrednie ze względu na ograniczenia metodologiczne obarczone jest ryzykiem błędu. W przypadku lipodystrofii populacja chorych stosujących MET w ramach badań klinicznych jest w większym stopniu obciążona powikłaniami LD niż populacja z kohorty z naturalnym przebiegiem choroby, ale w związku z tym uzyskane wyniki można uznać za konserwatywne.

W związku z tym, że brak jest randomizowanych badań klinicznych w populacji chorych z lipodystrofią porównanie między MET+BSC względem BSC zdecydowano się przedstawić w oparciu o analizę z publikacji *Cook 2021a*, w której porównano dane pochodzące od chorych uczestniczących w badaniach klinicznych MET z danymi naturalnego przebiegu LD kohorty chorych stosujących tylko BSC. Dane z obu grup zbierane były w sposób retrospektywny. Chorzy otrzymujący MET uczestniczyli w jednoramiennych badaniach klinicznych *NCT00005905/NCT00025883* przedstawionych w ramach niniejszego raportu. Dodatkowo 7 chorych uwzględnionych w publikacji *Cook 2021a* uczestniczyło w badaniu krótkookresowego efektu MET (*NCT01778556*). Chorzy z kohorty naturalnego przebiegu lipodystrofii byli leczeni zgodnie z ich stanem klinicznym oraz obowiązującymi standardami terapeutycznymi danego ośrodka.

Chorych z kohorty stosującej MET oraz chorych z grupy kontrolnej dopasowano do siebie przy uwzględnieniu parametrów dotyczących charakterystyki demograficznej oraz przebiegu LD. Ze względu na fakt, iż w badaniach klinicznych częściej uczestniczą chorzy z cięższym przebiegiem choroby, nawet po dopasowaniu chorych, grupa leczona MET cechowała się większymi nieprawidłowościami w zakresie parametrów metabolicznych oraz powikłaniami kardiologicznymi i chorobami nerek.

Czas do wystąpienia zgonu w populacji ogólnej oszacowano metodą Kaplana-Meiera. W analizie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w czasie do wystąpienia zgonu między

chorymi leczonymi metreleptyną w porównaniu z grupą dopasowanych chorych nieleczonych MET (p=0,2). Należy jednak zaznaczyć, że w analizie tej nie uwzględniono różnic w wyjściowej charakterystyce chorych odnotowanych między obydwoma grupami.

Zgodnie z wynikami modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a po dostosowaniu względem innych zmiennych [tj. rodzaju lipodystrofii (GLD i PLD), wieku, stężenia trójglicerydów, podwyższonego stężenia HbA1c, wystąpienia ≥1 epizodu zapalenia trzustki oraz występowania powikłań kardiologicznych lub chorób nerek] terapia MET wiązała się z 65% zmniejszeniem ryzyka zgonu (HR: 0,348, 95% CI: 0,134; 0,900; p=0,029).

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości mającą na celu ocenę wpływu kluczowych założeń przyjętych w niniejszym badaniu na jego wyniki. Wyniki badania nie były wrażliwe na zmianę głównych parametrów dotyczących metodologii zastosowanej w celu dopasowania chorych, kryteriów włączenia i wykluczenia chorych, ani sposobu grupowania wyników klinicznych. Oszacowanie za pomocą modelu Cox'a wpływu terapii metreleptyną na ryzyko zgonu nie było istotne statystycznie tylko w 1 na 14 scenariuszy testowanych w ramach analizy wrażliwości. W przypadku gdy punkt odcięcia dla podwyższonego HbA1c określono na poziomie ≥8,5% (≥6,5% w analizie głównej).

Terapia MET wiązała się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu u chorych na LD, pomimo cięższego przebiegu LD w kohorcie chorych leczonych MET w porównaniu z grupą kontrolną stosującą BSC. Wyniki badania potwierdzają tezę, że poprawa parametrów metabolicznych wykazana we wcześniejszych badaniach klinicznych MET najprawdopodobniej wpływa na poprawę przeżycia chorych na LD.

[redacted]

Ocena skuteczności MET

Populacja GLD

Wśród chorych na GLD leczonych MET po 12 miesiącach terapii zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę względem wartości początkowych kontroli glikemii i hipertrójglicerydemii, o czym świadczy redukcja średniej wartości HbA1c o -2,2% oraz stężenia trójglicerydów na czczo o -10,2 mmol/l w populacji FAS. Podobne wyniki odnotowano w populacji CFAS. W populacji chorych stosujących MET odnotowano również istotną statystycznie redukcję poziomu FPG zarówno w populacji FAS (z poziomu 10,2 do 7,0 mmol/l), jak i w populacji CFAS (z 9,9 do 7,4 mmol/l).

W populacji chorych na GLD istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości początkowych dla HbA1c, TG i FPG wykazano po 6, 12, 24, 36 i 48 miesiącach (bez utraty skuteczności w czasie trwania badania). Według autorów badania MET wpływa na istotną klinicznie i statystycznie redukcję parametrów metabolicznych. Wyniki analizy MMRM wskazują na istotną zmianę HbA1c (-1,4%), FPG (-2,1 mmol/l) oraz trójglicerydów na czczo (-22,4%) względem wartości początkowej dla wszystkich chorych i analizowanych wizyt.

Według danych przedstawionych w publikacji *Brown 2018* w populacji FAS u wysokiego odsetka chorych osiągnięto docelową redukcję stężenia HbA1c lub trójglicerydów w czasie 12 mies./LOCF. U około 80% chorych z GLD wystąpiła istotna klinicznie ≥1% redukcja HbA1c lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo, zaś u około 66% chorych osiągnięto ≥2% redukcję HbA1c lub ≥40% redukcję stężenia trójglicerydów na czczo. Dane te były spójne także w przypadku populacji CFAS.

Populacja PLD

U chorych na PLD leczonych MET po 12 miesiącach terapii zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie redukcję średniej wartości HbA1c o -0,5%. W publikacji *Oral 2019* wskazano, że ponieważ uzyskano skrajnie odstający wynik dla 1 chorego (później utracony z badania z powodu nieprzestrzegania zaleceń) wyniki TG na czczo wykazały niewielki średni procentowy wzrost między początkiem a miesiącem 12 / LOCF. W przypadku wykluczenia danych odstających stężenie TG na czczo zmniejszyło się o 20,8%, ze średniej 12,5 mmol/l na początku badania do 5,4 mmol/l w 12. miesiącu/LOCF. Wynik był istotny statystycznie. W populacji chorych na PLD zaobserwowano redukcję średniego poziomu FPG o 6,1%, z 8,8

mmol/l na początku badania do 7,5 mmol/ l w 12. miesiącu/LOCF, jednak nie była ona istotna statystycznie. W populacji CFAS również zaobserwowano redukcję HbA1c, TG i FPG między początkiem badania, a 12. miesiącem/LOCF, jednak zmiany nie były istotne statystycznie.

Według danych przedstawionych w publikacji *Oral 2019* w populacji FAS u około 51% chorych z PLD wystąpiła istotna klinicznie ≥1% redukcja HbA1c lub ≥30% redukcja stężenia trójglicerydów na czczo, zaś u około 32% chorych osiągnięto ≥2% redukcję HbA1c lub ≥40% redukcję stężenia trójglicerydów na czczo.

Uzupełniająca analiza skuteczności MET

Dodatkową ocenę skuteczności MET przeprowadzono na podstawie szerokiego zakresu badań jednoramiennych: *FHA101 (Ajluni 2016)*, *Akinci 2021a*, *Alfadhel 2026*, *Brown 2017*, *Ebihara 2025, Javor 2005*, *Javor 2005a*, *Lee 2019, Mosbah 2022*, *Simha 2012, Safar Zadeh 2013, Vatier 2016* i *Vieira 2022.*

U chorych z GLD stosowanie metreleptyny wiązało się z poprawą kontroli glikemii. Istotne statystycznie zmniejszenie wartości HbA1c i stężenia FPG obserwowano po 12 i 24 miesiącach leczenia. W badaniu *Javor 2005* u chorych z GLD średnie stężenie TG obniżyło się o około 63%.

W lipodystrofii częściowej w badaniu *Lee 2019* istotną redukcję wartości HbA1c i stężenia FPG wykazano po 12 i 24 miesiącach terapii. Zmiany tych parametrów oceniane po 6 miesiącach w badaniu *Simha 2012* nie osiągnęły istotności statystycznej, co może wskazywać, że był to zbyt wczesny moment na ocenę skuteczności leczenia. W badaniu *Akinci 2021a* po 12 miesiącach odnotowano natomiast istotne zmniejszenie stężenia TG.

W analizach prowadzonych bez podziału ze względu na typ lipodystrofii istotną poprawę wartości HbA1c oraz stężeń FPG i TG wykazywano w punktach czasowych od 6,6 do 25,8 miesiąca w badaniach *Javor 2005a*, *Brown 2017* i *Safar Zadeh 2013*. Odmienne wyniki uzyskano w badaniu *Vatier 2016*, w którym zmiany stężeń FPG, LDL i HDL nie były istotne statystycznie.

W całej populacji pediatrycznej istotne statystycznie zmniejszenie wartości HbA1c oraz stężeń TG i FPG utrzymywało się zarówno po 12, jak i po 61 miesiącach leczenia metreleptyną.

W badaniu *Ebihara 2025* u większości chorych poprawę wartości HbA1c i stężenia TG obserwowano już po 2 miesiącach, a uzyskany efekt utrzymywał się przez 7 lat. W punktach czasowych obejmujących 1., 2. i 3. rok terapii redukcja stężenia TG była większa u chorych z lipodystrofią uogólnioną niż częściową.

W badaniu *Alfadhel 2026* odpowiedź kliniczną, definiowaną jako zmniejszenie wartości HbA1c o ≥1 punkt procentowy, uzyskało 46,7% chorych po około 24 miesiącach oraz 26,7% chorych obserwowanych przez ponad 3 lata. Redukcję stężenia TG o ≥30% odnotowano odpowiednio u 61,5% i 69,2% chorych.

Ponadto w analizie przedstawiono wyniki badania *Mosbah 2022*, obejmującego największą kohortę chorych leczonych MET w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (N=47). Wyniki badania, uwzględniającego dane wszystkich chorych z lipodystrofią leczonych MET we Francji w latach 2009 – 2020, potwierdzają wyniki uzyskane w ramach badań klinicznych.

W badaniu *Brush 2024* wykazano, że rozpoczęcie stosowania metreleptyny u chorych z uogólnioną lipodystrofią przed wystąpieniem klinicznie istotnej choroby metabolicznej skutkowało lepszą długoterminową kontrolą cukrzycy, białkomoczu i hipertrójglicerydemii.

W badaniu *Vieira 2022* przeprowadzonym wśród chorych z PLD, którzy rozpoczęli leczenie MET, odnotowano redukcje średniego wyniku skali depresji Becka. Wyraźna zmiana była widoczna już po tygodniu stosowania MET i utrzymywała się po 3 miesiącach stosowania terapii. Rozpoczęcie leczenia metreleptyną u chorych z lipodystrofią szybko prowadziło do redukcji zgłaszanych objawów depresyjnych. Wyniki badania sugerują, że metreleptyna może wykazywać silne działanie przeciwdepresyjne u chorych z hipoleptynemią,

Ocena bezpieczeństwa MET

W badaniu *NIH 991265/20010769* podczas 14 letniego okresu obserwacji odnotowano 3 zgony w populacji chorych na ogólną LD i 1 zgon wśród chorych na częściową LD. Żaden ze zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem. Wystąpienie ciężkiego działania niepożądanego raportowano u 3 chorych z GLD. Działania niepożądane odnotowano u 48,5% chorych na GLD i 19,5% chorych z PLD, przy czym najczęściej występowały: hipoglikemia, zmęczenie oraz zmniejszenie masy ciała. Ciężkie TEAE raportowano u 34,8% chorych z GLD i 24,4% chorych z PLD. Natomiast wystąpienie TEAE zaobserwowano u 89,4% w populacji chorych z GLD i 85,4% w kohorcie chorych z PLD. Najczęściej występujące zdarzenia

niepożądane w badaniu były spójne z oczekiwanym efektem działania MET i obejmowały zmniejszenie masy ciała, hipoglikemię i zmniejszony apetyt.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa MET

Terapia MET była dobrze tolerowana zarówno w populacji chorych z GLD, jak i chorych z PLD.

Wśród chorych pediatrycznych TEAE ogółem odnotowano u 41,5% chorych, przy czym najczęściej występowały: utrata apetytu lub/i spadek masy ciała u 24,5% chorych, hipoglikemia u 7,5% chorych oraz zmęczenie u 5,7% chorych.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla metreleptyny wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Myalepta*®, dokumentu FDA oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków *ADRReports*, *WHO UMC* i *AEMS*.

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Myalepta*® wskazano, że najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych produktu Myalepta® obejmowały hipoglikemię (14%) i zmniejszenie masy ciała (17%).

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych zarówno w bazie WHO UMC, jak i w bazie ADRReports oraz AEMS wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Myalepta® należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia i stany ogólne w miejscu podania, badania diagnostyczne, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, procedury chirurgiczne i medyczne, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Wnioski

Analiza skuteczności metreleptyny+BSC względem BSC wykazała znamienną przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych. Analiza profilu bezpieczeństwa metreleptyny wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania metreleptyny i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jej zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Myalepta® w praktyce klinicznej i należy go uznać za jedyną opcję dostępną

obecnie w terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną i częściową lipodystrofią.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności metreleptyny względem BSC. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa MET jest akceptowalny. Dodatkowo korzyści klinicznie znacząco przewyższają ryzyko wynikające z jej stosowania. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczniczą występującą wśród chorych na lipodystrofię.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania odnaleziono trzy zakończone, nieopublikowane badania kliniczne mające na celu określenie bezpieczeństwa i skuteczności metreleptyny w łagodzeniu zaburzeń metabolicznych u chorych ze wszystkimi postaciami lipodystrofii. Oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na poprawnie zaprojektowanym badaniu jednoramiennym *NIH 991265/20010769* obejmującym populację chorych na lipodystrofię uogólnioną i częściową oraz publikacji *Cook 2021a*, w której wyniki chorych z badania *NIH 991265/20010769 z*estawiono z wynikami chorych, którzy stosowali jedynie BSC z badania naturalnego przebiegu lipodystrofii opartego na dokumentacji medycznej. Wyniki po leczeniu MET porównano z grupą kontrolną, z której chorych dopasowano w stosunku 1:1 pod względem najważniejszych czynników, tj. wiek, płeć, rozpoznanie LD (GLD lub PLD), liczba narządów (serce, wątroba, nerki) z zaobserwowaną nieprawidłowością oraz podwyższony poziom HbA1c (≥6,5%). Jednak nawet po dopasowaniu chorych, grupa leczona MET cechowała się większymi nieprawidłowościami w zakresie parametrów metabolicznych oraz powikłaniami kardiologicznymi i chorobami nerek. Mimo to

terapia MET wiązała się z 65% zmniejszeniem ryzyka zgonu oszacowanym za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a. W przypadku choroby rzadkiej jaką jest również lipodystrofia, szerokie rozprzestrzenienie geograficzne chorych oraz niewielka liczba lekarzy posiadających doświadczenie w postępowaniu z chorobą uniemożliwia zaprojektowanie badania z grupą kontrolną o wysokiej liczebności. Dlatego też zbieranie danych w formie rejestru opisującego naturalny przebieg choroby, pozwala w pełniejszy sposób na opis profilu choroby, postępowania terapeutycznego oraz postępu choroby. Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe dane uznano, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wyniki dotyczące wyższej skuteczności MET w porównaniu z BSC potwierdzają dane pochodzące z najnowszych doniesień naukowych, w tym abstraktu konferencyjnego *Shenyan 2021*, w którym dokonano analizy porównawczej chorych leczonych MET w ramach badania *NIH 991265/20010769* z kohortą chorych z naturalnym przebiegiem lipodystrofii. W dopasowaniu chorych leczonych MET i stosujących BSC uwzględniono 3 zmienne: wiek, płeć i typ lipodystrofii. Istotny statystycznie skorygowany efekt leczenia został oszacowany dla zmiany HbA1c (-1,52%, p<0,001), trójglicerydów (-915 mg/dl, p<0,001), AlAT (-44 U/l, p<0,001), AspAT (-28 U/l, p<0,001) i epizodów zapalenia trzustki (OR: 0,94, p=0,01) dla metreleptyny w porównaniu z BSC. Wyniki te potwierdzają wyraźny korzystny wpływ MET na parametry metaboliczne [*Shenyan 2021*].

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno eksperymentalne badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne przeprowadzone na dużej i różnorodnej populacji chorych. Ponadto stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach eksperymentalnych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. W raporcie uwzględniono wszystkie dostępne dane kliniczne dla interwencji badanej w populacji docelowej, dlatego też badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W niektórych chorobach rzadkich, takich jak lipodystrofia, należy wziąć pod uwagę trudności w przeprowadzeniu badań eksperymentalnych o wysokiej jakości, tj. randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, stanowiących obecnie złoty standard badań. W sytuacji, w której liczebność chorych jest niewielka, przeprowadzanie badań klinicznych z grupą kontrolną placebo, jest w dużym stopniu utrudnione oraz wydaje się wysoce nieetyczne. Również ze

strony chorych, znacznie bardziej pożądane jest jak najszybsze wdrożenie, nawet potencjalnie skutecznej terapii, tak aby zapewnić choremu szansę na uzyskanie poprawy klinicznej. W związku z powyższym, dostępne badania kliniczne najczęściej konstruowane są jako badania jednoramienne lub uwzględniające historyczną grupę kontrolną z naturalnym przebiegiem choroby [Kempf 2017].

Warto dodać, iż w przypadku badań klinicznych z grupą kontrolną placebo odnoszących się do populacji docelowej oraz ocenianej technologii, konieczne byłoby stosowanie iniekcji podskórnych u wszystkich chorych, w tym tych, którzy nie otrzymywaliby aktywnego leczenia.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy opracowanie wtórne spełniające kryteria interwencji i populacji. Celem przeglądu *Gupta 2017* było podsumowanie dostępnych informacji dotyczących klinicznych i metabolicznych cech lipodystrofii w populacji pediatrycznej, omówiono także związek wyników metabolicznych z różnymi interwencjami, w tym z metreleptyną. Według autorów publikacji, aby określić wpływ metreleptyny na zachorowalność i śmiertelność, a także długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność w tej populacji, konieczne jest ciągłe gromadzenie danych na temat chorych pediatrycznych leczonych metreleptyną. Należy jednak podkreślić, że dane przedstawione w przeglądzie pochodziły z przeszukiwania przeprowadzonego do 31 sierpnia 2015 r. W niniejszej analizie uwzględniono natomiast dane z badania populacji pediatrycznej opublikowanego w 2017 roku [Brown 2017].

Wyniki przeglądu *Semple 2023* oraz *Rodríguez 2014* wykazały, iż leczenie metreleptyną wiązało się z poprawą kontroli metabolicznej w lipodystrofii, w tym skutkowało redukcją stężenia hemoglobiny glikowanej, trójglicerydów i BMI. Podczas leczenia metreleptyną zgłoszono tylko jedno zdarzenie niepożądane (hipoglikemię).

Bardzo rzadkie występowanie choroby ogranicza ilość dostępnej literatury naukowej. Obecnie opublikowane są tylko jedne wytyczne kliniczne opisujące przyjęte standardy postępowania w LD. Opublikowane w 2016 roku przez zagraniczną organizację *Pediatric Endocrine Society* wytyczne zostały opracowane przez ekspertów klinicznych z towarzystw endokrynologicznych z całego świata. Zgodnie z wytycznymi metreleptyna jest obecnie jedynym lekiem zatwierdzonym w leczeniu LD. Metreleptyna jest leczeniem pierwszej linii w przypadku zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych u chorych na GLD. Można rozważyć jej

zastosowanie w zapobieganiu chorobom współistniejącym u dzieci, a także u chorych z częściową LD i ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi [PES 2016].

Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych oraz wytycznych klinicznych są zbliżone oraz spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

W przypadku braku zastosowania odpowiedniej terapii, rokowania chorych na LD są niekorzystne, a przyczyny przedwczesnej śmiertelności chorych 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 poziomów 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 są zmiany w wyglądzie fizycznym spowodowane lipodystrofią, które mogą powodować stres psychiczny i fizyczny dyskomfort [Brown 2018, Araújo-Vilar 2019].

U chorych z lipodystrofią oraz towarzyszącą cukrzycą i/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 ze względu na głęboki charakter leżących u ich podstaw nieprawidłowości, zwłaszcza w przypadku ciężkiej insulinooporności lub znacznie podwyższonego poziomu trójglicerydów. Co więcej, konwencjonalne terapie nie rozwiązują problemu podstawowego niedoboru leptyny i dlatego istnieje niezaspokojona medyczna potrzeba terapii, która koryguje podstawową patofizjologię stanu lipodystroficznego i skutecznie poprawia zaburzenia metaboliczne u tych chorych [EMA 2018].

Leptyna jest hormonem produkowanym głównie w tkance tłuszczowej i sygnalizuje stan rezerw energetycznych. Poziom krążącej w organizmie leptyny jest proporcjonalny do ilości tkanki tłuszczowej. Metreleptyna imituje fizjologiczne działanie leptyny poprzez wiązanie i aktywację

ludzkiego receptora leptyny, prowadząc do poprawy parametrów metabolicznych i zmniejszenia hiperfagii. Metreleptyna 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, Meehan 2016].

W badaniach klinicznych wykazano, że metreleptyna wpływa na poprawę zaburzeń metabolicznych związanych z niedoborem leptyny u chorych z lipodystrofią, tj. zmniejsza poziom HbA1c i trójglicerydów. Zmiana HbA1c była zgodna z poprawą wrażliwości na insulinę, a klinicznie i statystycznie istotną poprawę uzyskano w głównym badaniu zarówno dla chorych z GLD, jak i PLD. W obu grupach chorych odnotowano również klinicznie i statystycznie istotną poprawę hipertrójglicerydemii. Analiza podgrup według parametrów metabolicznych na początku badania wykazała, że u chorych z cięższymi nieprawidłowościami w wyjściowych parametrach HbA1c/TG odnotowano większą redukcję w stosunku do wartości wyjściowych [EMA 2018].

Istotnym aspektem interpretacji wyników jest również moment przeprowadzenia oceny odpowiedzi na leczenie. Chociaż poprawa niektórych parametrów może być widoczna już w pierwszych miesiącach terapii, w większości badań statystycznie istotne zmniejszenie wartości HbA1c oraz stężenia glukozy na czczo wykazywano po 12 i 24 miesiącach stosowania MET. Ocena po 6 miesiącach może zatem nie odzwierciedlać pełnego efektu metabolicznego i prowadzić do przedwczesnego uznania terapii za nieskuteczną. W świetle dostępnych danych bardziej uzasadnione wydaje się przeprowadzanie oceny skuteczności leczenia w programie lekowym po 12 miesiącach.

Za przyjęciem takiego terminu przemawia również trwałość uzyskiwanej odpowiedzi. W badaniu *Ebihara 2025* poprawa wartości HbA1c i stężenia triglicerydów utrzymywała się na stabilnym poziomie przez okres obserwacji wynoszący do 7 lat. Z kolei ponad 20-letnia obserwacja dwóch kobiet z wrodzoną uogólnioną lipodystrofią typu 1 wykazała długotrwałe utrzymywanie się poprawy kontroli glikemii i hipertriglicerydemii oraz znacznego ograniczenia zapotrzebowania na insulinę. Leczeniu towarzyszyły także korzystne zmiany w zakresie następstw niedoboru leptyny, obejmujące wystąpienie cykli menstruacyjnych i możliwość zajścia w ciążę. U jednej z chorych stwierdzono przeciwciała przeciwlekowe o aktywności neutralizującej, jednak nie zaobserwowano związanego z nimi istotnego klinicznie

zmniejszenia skuteczności MET. Mimo ograniczeń wynikających z przedstawienia jedynie dwóch przypadków obserwacja ta wskazuje, że korzyści metaboliczne związane z leczeniem mogą utrzymywać się przez ponad dwie dekady [Van der Borght 2026].

Większość zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wynikała z charakteru leczenia i chorób współistniejących w populacji docelowej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, takich jak zdarzenia immunogenne, hipoglikemia, chłoniaki T-komórkowe i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, była na ogół niska. Badania wykazały bardzo małą liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych, które można uznać za związane z leczeniem [EMA 2018].

W analizie *post hoc* badania *NIH 991265/20010769* wpływu równoczesnego stosowania leków na zmiany metaboliczne po podaniu metreleptyny stwierdzono, że chorzy z lipodystrofią przyjmujący jednocześnie leki na cukrzycę lub hipertrójglicerydemię mieli wyższe wyjściowe wartości HbA1c i trójglicerydów. Ta obserwacja wyższych wyjściowych wartości laboratoryjnych wśród osób przyjmujących jednocześnie leki sugeruje, że obecny standard opieki nie zapewnia odpowiedniej kontroli metabolicznej lipodystrofii [Adamski 2021].

W analizie *post hoc* dokonano pomiaru stosowania leków w 14 miesiącu badania, a zatem po zniesieniu ograniczeń w protokole badania dotyczących zmian w dawkowaniu leków. U większości uczestników badania zaobserwowano, że dawkowanie leków pozostało na stałym poziomie lub zostało zmniejszone. Wynik ten potwierdza, że metreleptyna odgrywa rolę w kontrolowaniu metabolicznych objawów lipodystrofii. Wyniki analizy *post hoc* wykazały, że u chorych leczonych metreleptyną obserwowano istotną statystycznie poprawę parametrów metabolicznych w różnych podgrupach (GLD, PLD, PLD z ciężkimi powikłaniami metabolicznymi) po skontrolowaniu wyjściowego stosowania leczenia wspomagającego [Adamski 2021].

Metreleptyna spełnia niezaspokojoną potrzebę, polegającą na zapewnieniu pojedynczej terapii, zdolnej do kontrolowania zaburzeń metabolicznych, których nie można skutecznie kontrolować za pomocą istniejących metod leczenia [Rodriguez 2015].

Podsumowując, powyższe informacje wskazują, iż pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na dostęp do jedynego, zarejestrowanego, skutecznego leczenia w populacji chorych na lipodystrofię uogólnioną i częściowa. Dlatego też biorąc pod

uwagę wszystkie dostępne dane, a także mając na uwadze względy etyczne, należy uznać za zasadne finansowanie metreleptyny w populacji docelowej.

7. Załączniki

7.1. Wyniki badania naturalnego przebiegu lipodystrofii *Akinci 2019*

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dotyczące chorych stosujących BSC z publikacji *Akinci 2019*.

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- występowanie zmian metabolicznych i nieprawidłowości narządowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

7.1.1. *Występowanie zmian metabolicznych i nieprawidłowości narządowych*

Cukrzyca i/lub insulinooporność występowały u ok. 58% chorych. U około 91% chorych zaobserwowano ≥1 podwyższoną wartość parametrów laboratoryjnych: TG >500 mg/dl zaobserwowano u 40,4% chorych, HbA1c >8,5% u około 34% chorych, natomiast poziom AIAT >55 j./l i AspAT >48 j./l odnotowano u odpowiednio 38,3% oraz 31,7% chorych włączonych do badania.

Co najmniej jedną nieprawidłowość narządową zaobserwowano u 182 (79,1%) z 230 chorych, w tym u 91,4% chorych na GLD oraz u 72,5% na PLD. Nieprawidłowości wątroby odnotowano u 165 (71,7%) z 230 chorych, nieprawidłowości nerek u 93 (40,4%) z 230 chorych, natomiast nieprawidłowości dotyczące serca zaobserwowano u 70 (30,4%) z 230 chorych. Zaburzenia trzustki wystąpiły ogółem u 13,0% chorych i były częstsze w grupie PLD w porównaniu z grupą GLD (odpowiednio 14,8% względem 9,9%).

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81.
Rozpowszechnienie zmian metabolicznych i nieprawidłowości narządowych

Badanie	OBS, średnia[17]	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
Rozpowszechnienie zmian metabolicznych i nieprawidłowości narządowych					
Akinci 2019	26,2 lat. + 7,6 lat.	Cukrzyca i/lub insulinooporność	Ogółem	134 (58,3)	230
			GLD	47 (58,0)	81
			PLD	87 (58,4)	149
		≥1 podwyższona wartość parametrów laboratoryjnych	Ogółem	209 (90,9)	230
			GLD	75 (92,6)	81
			PLD	134 (89,9)	149
		TG >150 mg/dl	Ogółem	190 (82,6)	230
			GLD	66 (81,5)	81
			PLD	124 (83,2)	149
		TG >500 mg/dl	Ogółem	93 (40,4)	230
			GLD	41 (50,6)	81
			PLD	52 (34,9)	149
		HbA1c >5,7%	Ogółem	143 (62,2)	230
			GLD	43 (53,1)	81

[17]wyodrębniono dane z okresu obserwacji (tj. stan wyjściowy plus okres obserwacji) dla każdego chorego. Średni (SD) czas trwania okresu wyjściowego wynosił 26,2 lat (18,4) w całej badanej kohorcie, 12,3 lat (13,7) w podgrupie GLD i 33,7 lat (16,1) w podgrupie PLD. Średni czas obserwacji wyniósł 7,6 roku (7,9) w całej kohorcie, 9,5 roku (8,1) w podgrupie GLD i 6,5 roku (7,6) w podgrupie PLD

Badanie	OBS, średnia[17]	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
Rozpowszechnienie zmian metabolicznych i nieprawidłowości narządowych					
			PLD	100 (67,1)	149
		HbA1c >6,5%	Ogółem	114 (49,6)	230
			GLD	35 (43,2)	81
			PLD	79 (53,0)	149
		HbA1c >8,5%	Ogółem	78 (33,9)	230
			GLD	28 (34,6)	81
			PLD	50 (33,6)	149
		AIAT >35 j./l	Ogółem	140 (60,9)	230
			GLD	60 (74,1)	81
			PLD	80 (53,7)	149
		AIAT >55 j./l	Ogółem	88 (38,3)	230
			GLD	43 (53,1)	81
			PLD	45 (30,2)	149
		AspAT >35 j./l	Ogółem	112 (48,7)	230
			GLD	50 (61,7)	81
			PLD	62 (41,6)	149
		AspAT >48 j./l	Ogółem	73 (31,7)	230
			GLD	33 (40,7)	81
			PLD	40 (26,8)	149
			Ogółem	182 (79,1)	230

Badanie	OBS, średnia[17]	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
Rozpowszechnienie zmian metabolicznych i nieprawidłowości narządowych					
		≥1 nieprawidłowości narządowych	GLD	74 (91,4)	81
			PLD	108 (72,5)	149
		Nieprawidłowości wątroby	Ogółem	165 (71,7)	230
			GLD	71 (87,7)	81
			PLD	94 (63,1)	149
		Stłuszczenie wątroby*	Ogółem	142 (61,7)	230
			GLD	55 (67,9)	81
			PLD	87 (58,4)	149
		Hepatomegalia**	Ogółem	99 (43,0)	230
			GLD	57 (70,4)	81
			PLD	42 (28,2)	149
		Marskość wątroby	Ogółem	8 (3,5)	230
			GLD	5 (6,2)	81
			PLD	3 (2,0)	149
		Nieprawidłowości nerek	Ogółem	93 (40,4)	230
			GLD	44 (54,3)	81
			PLD	49 (32,9)	149
		Nefropatia***	Ogółem	74 (32,2)	230
			GLD	36 (44,4)	81
			PLD	38 (25,5)	149

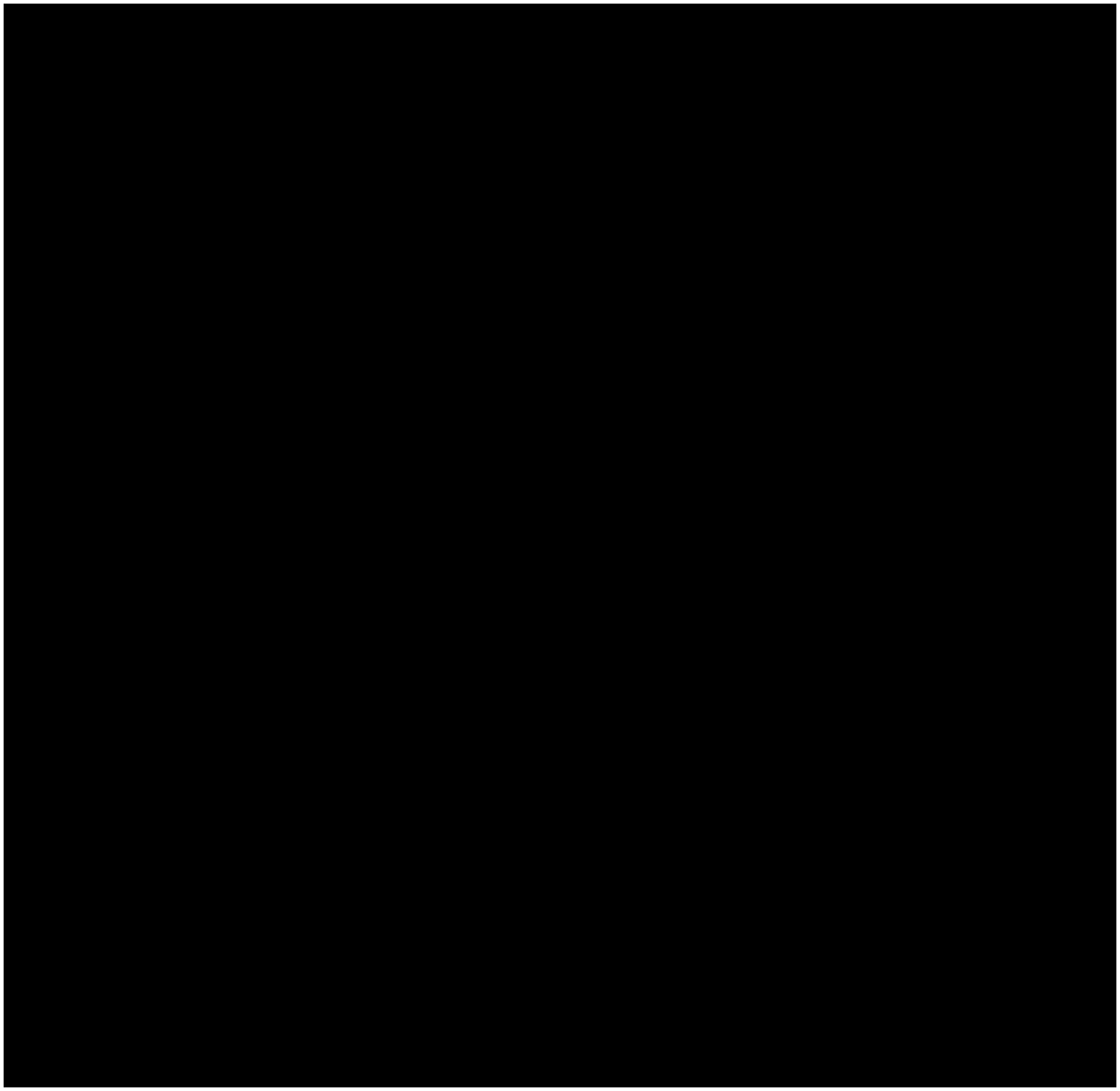
Badanie	OBS, średnia[17]	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
Rozpowszechnienie zmian metabolicznych i nieprawidłowości narządowych					
		Przewlekła niewydolność nerek^	Ogółem	10 (4,3)	230
			GLD	5 (6,2)	81
			PLD	5 (3,4)	149
		Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD)	Ogółem	8 (3,5)	230
			GLD	5 (6,2)	81
			PLD	3 (2,0)	149
		Przeszczepienie	Ogółem	1 (0,4)	230
			GLD	1 (1,2)	81
			PLD	0 (0,0)	149
		Inne^^	Ogółem	28 (12,2)	230
			GLD	17 (21,0)	81
			PLD	11 (7,4)	149
		Nieprawidłowości serca	Ogółem	70 (30,4)	230
			GLD	28 (34,6)	81
			PLD	42 (28,2)	149
		Choroba wieńcowa^^^	Ogółem	22 (9,6)	230
			GLD	6 (7,4)	81
			PLD	16 (10,7)	149
		Arytmia serca#	Ogółem	17 (7,4)	230
			GLD	4 (4,9)	81

Badanie	OBS, średnia[17]	Punkt końcowy	Populacja	MET	
				n (%)	N
Rozpowszechnienie zmian metabolicznych i nieprawidłowości narządowych					
			PLD	13 (8,7)	149
		Kardiomiopatia##	Ogółem	15 (6,5)	230
			GLD	13 (16,0)	81
			PLD	2 (1,3)	149
		Niewydolność serca	Ogółem	9 (3,9)	230
			GLD	0 (0,0)	81
			PLD	9 (6,0)	149
		Przeszczepienie	Ogółem	1 (0,4)	230
			GLD	0 (0,0)	81
			PLD	1 (0,7)	149
		Inne###	Ogółem	27 (11,7)	230
			GLD	10 (12,3)	81
			PLD	17 (11,4)	149
		Zapalenia trzustki	Ogółem	30 (13,0)	230
			GLD	8 (9,9)	81
			PLD	22 (14,8)	149

*Obejmuje niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby i stłuszczeniowe zapalenie wątroby
**Stłuszczenie wątroby jest główną przyczyną powiększenia wątroby w lipodystrofii. Jednak niewielki odsetek chorych może mieć hepatomegalię spowodowaną innymi schorzeniami
***Obejmuje albuminurię, mikroalbuminurię i białkomocz
^Obejmuje wzmianki o przewlekłej niewydolności nerek, dysfunkcji nerek, zmniejszonej czynności nerek i ESRD (w tym przeszczep nerki).
^^Obejmuje krwiomocz, kamienie nerkowe, nefromegalię i hipoplazję nerek

^^^Obejmuje miażdżycę, operację pomostowania, niedokrwienie, zawał mięśnia sercowego i prawdopodobny zawał przedsionkowo-przegrodowy
#Obejmuje migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, bradykardię i tachykardię
##Obejmuje przerost komór
###Obejmuje niewydolność aorty, szmer odpływu aorty, niedomykalność zastawki aortalnej, zwężenie aorty, poszerzenie aorty wstępującej, asymetryczny przerost przegrody z esicy, przeciek na poziomie przedsionka i poszerzenie komór, malformację przedsionkowo-komorową, przeciek przedsionkowo-komorowy, kardiomegalia, poszerzenie lewego przedsionka szmer śródskurczowy II/VI u podstawy lewego brzegu mostka, szmery serca, deficyt rozkurczu lewej komory, łagodna niedomykalność zastawki mitralnej, łagodna niedomykalność zastawki mitralnej, łagodna niedomykalność zastawki mitralnej, łagodna niedomykalność zastawki trójdzielnej, niedomykalność zastawki mitralnej, niedomykalność zastawki mitralnej, wypadanie zastawki mitralnej niedomykalność zastawki mitralnej, umiarkowana niewydolność zastawki mitralnej, niedomykalność przedsionkowo-komorowa płuc, niedomykalność zastawki płucnej, zwężenie podaortalne, podaortalna wada przegrody międzykomorowej, niedomykalność zastawki trójdzielnej, niedomykalność zastawki trójdzielnej, wada zastawkowa serca i dysfunkcja rozkurczowo-skurczowa komór

7.2. Wyniki panelu Delphi



7.3. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne

Tabela 84.
Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla metreleptyny w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
National Institutes of Health							
CLINICAL PROTOCOL to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of Recombinant Human Leptin (METRELEPTIN) in Various Forms of Partial Lipodystrophy	NCT02654977	Zakończone, nieopublikowane	University of Michigan	Jednoramienne, otwarte, fazy II	Określenie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności metreleptyny (Myalept®) w łagodzeniu zaburzeń metabolicznych u chorych ze wszystkimi postaciami częściowej lipodystrofii.	29 września 2015 r.	14 listopada 2019 r.
An Observational Study of the Effects of Metreleptin in Young Adults With Congenital Leptin Deficiency	NCT04063488	Zakończone, nieopublikowane	Northwestern University	Obserwacyjne, prospektywne, studium przypadku	Zapewnienie dostępu do metreleptyny 2 chorym z USA z wrodzonym niedoborem leptyny oraz ocena efektów terapii.	20 czerwca 2019 r.	31 grudnia 2021 r.
Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Leptin Replacement Therapy in Patients With Lipodystrophy	NCT00896298	Zakończone, nieopublikowane	University of Texas Southwestern Medical Center	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa u chorych na lipodystrofię.	kwiecień 2006 r.	listopad 2014 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 04.09.2026 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 85.
Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez Pubmed

PICOS	#	Wyszukiwanie [All fields]	Liczba trafień
Populacja	1	(Lipodystrophy OR lipodystroph* OR lipoatroph* OR "Berardinelli-Seip syndrome" OR "Lawrence syndrome" OR "Barraquer-Simons syndrome" OR "Barraquer Simons syndrome" OR Lipodystrophies OR "Koberling-Dunnigan Syndrome" OR "Koberling Dunnigan Syndrome" OR "Kobberling-Dunnigan Syndrome" OR "Kobberling Dunnigan Syndrome" OR "Köbberling-Dunnigan Syndrome" OR "Köbberling Dunnigan Syndrome" OR "Köbberling syndrome" OR "Kobberling syndrome" OR "Koberling syndrome" OR "Dunnigan Syndrome" OR "lipid dystrophy" OR lipodystrophia OR "Berardinelli syndrome" OR "Lawrence-Seip syndrome" OR "Seip-Lawrence syndrome" OR "Berardinelli Seip Syndrome" OR "Brunzell Syndrome" OR "Berardinelli-Seip Congenital" OR "Berardinelli Seip Congenital" OR "AGPAT2-Related Brunzell" OR "Congenital Lipoatrophic" OR "BSCL2-Related Brunzell" OR "Seip Syndrome" OR "Lipoatrophic Diabetes" OR "Syndrome, Brunzell" OR "Syndrome, AGPAT2-Related Brunzell" OR "Syndrome, BSCL2-Related Brunzell" OR "Syndrome, Berardinelli-Seip" OR "Syndrome, Berardinelli" OR "Syndrome, Seip")	9 055
Interwencja	2	(Myalepta OR metreleptin OR Myalept OR methionylleptin OR metHuLeptin OR "methionyl human leptin" OR "methionyl recombinant leptin" OR "recombinant methionyl human leptin" OR "r-metHuLeptin" OR "N-methionylleptin" OR "recombinant human leptin" OR "recombinant leptin" OR "leptin replacement" OR "leptin therapy" OR "leptin treatment")	1 772
Populacja i interwencja	3	#1 AND #2	334

Data wyszukiwania: 20.08.2026 r.

Tabela 86.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
Populacja	1	(Lipodystrophy OR lipodystroph* OR lipoatroph* OR "Berardinelli-Seip syndrome" OR "Lawrence syndrome" OR "Barraquer-Simons syndrome" OR "Barraquer Simons syndrome" OR Lipodystrophies OR "Koberling-Dunnigan Syndrome" OR "Koberling Dunnigan Syndrome" OR "Kobberling-Dunnigan Syndrome" OR "Kobberling Dunnigan Syndrome" OR "Köbberling-Dunnigan Syndrome" OR "Köbberling Dunnigan Syndrome" OR "Köbberling syndrome" OR "Kobberling syndrome" OR "Koberling syndrome" OR "Dunnigan Syndrome" OR "lipid dystrophy" OR	11 034

PICOS	#	Wyszukiwanie	Liczba trafień
		lipodystrophia OR "Berardinelli syndrome" OR "Lawrence-Seip syndrome" OR "Seip-Lawrence syndrome" OR "Berardinelli Seip Syndrome" OR "Brunzell Syndrome" OR "Berardinelli-Seip Congenital" OR "Berardinelli Seip Congenital" OR "AGPAT2-Related Brunzell" OR "Congenital Lipoatrophic" OR "BSCL2-Related Brunzell" OR "Seip Syndrome" OR "Lipoatrophic Diabetes" OR "Syndrome, Brunzell" OR "Syndrome, AGPAT2-Related Brunzell" OR "Syndrome, BSCL2-Related Brunzell" OR "Syndrome, Berardinelli-Seip" OR "Syndrome, Berardinelli" OR "Syndrome, Seip"):ab,ti,kw	
Interwencja	2	(Myalepta OR metreleptin OR Myalept OR methionylleptin OR metHuLeptin OR "methionyl human leptin" OR "methionyl recombinant leptin" OR "recombinant methionyl human leptin" OR "r-metHuLeptin" OR "N-methionylleptin" OR "recombinant human leptin" OR "recombinant leptin" OR "leptin replacement" OR "leptin therapy" OR "leptin treatment"):ab,ti,kw,tn	2 566
Populacja i interwencja	3	#1 AND #2	551
Ograniczenie wyszukiwania do bazy Embase	4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	281

Data wyszukiwania: 20.08.2026 r.

Tabela 87.
Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

PICOS	#	Wyszukiwanie [All text]	Liczba trafień
Populacja	1	(Lipodystrophy OR lipodystroph* OR lipoatroph* OR "Berardinelli-Seip syndrome" OR "Lawrence syndrome" OR "Barraquer-Simons syndrome" OR "Barraquer Simons syndrome" OR Lipodystrophies OR "Koberling-Dunnigan Syndrome" OR "Koberling Dunnigan Syndrome" OR "Kobberling-Dunnigan Syndrome" OR "Kobberling Dunnigan Syndrome" OR "Köbberling-Dunnigan Syndrome" OR "Köbberling Dunnigan Syndrome" OR "Köbberling syndrome" OR "Kobberling syndrome" OR "Koberling syndrome" OR "Dunnigan Syndrome" OR "lipid dystrophy" OR lipodystrophia OR "Berardinelli syndrome" OR "Lawrence-Seip syndrome" OR "Seip-Lawrence syndrome" OR "Berardinelli Seip Syndrome" OR "Brunzell Syndrome" OR "Berardinelli-Seip Congenital" OR "Berardinelli Seip Congenital" OR "AGPAT2-Related Brunzell" OR "Congenital Lipoatrophic" OR "BSCL2-Related Brunzell" OR "Seip Syndrome" OR "Lipoatrophic Diabetes" OR "Syndrome, Brunzell" OR "Syndrome, AGPAT2-Related Brunzell" OR "Syndrome, BSCL2-Related Brunzell" OR "Syndrome, Berardinelli-Seip" OR "Syndrome, Berardinelli" OR "Syndrome, Seip")	692
Interwencja	2	(Myalepta OR metreleptin OR Myalept OR methionylleptin OR metHuLeptin OR "methionyl	112

PICOS	#	Wyszukiwanie [All text]	Liczba trafień
		human leptin" OR "methionyl recombinant leptin" OR "recombinant methionyl human leptin" OR "r-metHuLeptin" OR "N-methionylleptin" OR "recombinant human leptin" OR "recombinant leptin" OR "leptin replacement" OR "leptin therapy" OR "leptin treatment")	
Populacja i interwencja	3	#1 AND #2	29^

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL
Data wyszukiwania: 20.08.2026 r.

7.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 88.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	metreleptin	22
	Myalepta®	27
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(metreleptin OR Myalepta®)	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(metreleptin OR Myalepta®)	1
AEMS (FDA Adverse Event Monitoring System – Public Dashboard for Drugs and Biologics) FDA Adverse Event Monitoring System – Public Dashboard for Drugs and Biologics	metreleptin	1
	Myalept®	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	metreleptin	10
	Myalept®	9
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(metreleptin OR Myalepta®)	39
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(metreleptin OR Myalepta®)	3
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	metreleptyna	0
	Myalepta®	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 04.09.2026 r.

7.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 89.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Gupta 2017	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Scopus, Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations. Dodatkowo przeszukano listy referencyjne kwalifikujących się badań podstawowych. Uzyskano również indywidualne dane chorych z bazy danych lipodystrofii *National Institutes of Health* (NIH). Wyszukiwanie ograniczono do populacji pediatrycznej (wiek 0-18 lat). Włączono chorych w wieku powyżej 18 lat, u których lipodystrofia rozpoczęła się przed 18 r.ż.	Podsumowanie istniejących informacji dotyczących klinicznych ii metabolicznych cech lipodystrofii niezwiązanej z HIV w populacji pediatrycznej.	Przedstawiono główne i dodatkowe[18] cechy kliniczne czterech głównych LD (CGL, AGL, FPL i APL), aby pomóc rozpoznaniu i podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia. Wrodzona uogólniona lipodystrofia jest rzadką chorobą autosomalną recesywną. Kilka mutacji CGL zostało wcześniej zidentyfikowanych w genach, w tym *AGPAT2* (CGL typu 1), *BSCL2* (CGL typu 2), *CAV1* i *PTRF* (CGL typu 4)[19]. Mutacje te zmieniają aktywację genów i szlaki sygnałowe w różnicowaniu mezenchymalnych komórek macierzystych do adipocytów, powodując utratę podskórnej tkanki tłuszczowej. Cechy dodatkowe CGL obejmowały wygląd akromegalny, hepatomegalię (z powodu stłuszczenia wątroby), wystający brzuch (z powodu organomegalii) i zaawansowany wiek kostny. Początek cukrzycy miał przeważnie miejsce we wczesnym dzieciństwie oraz w okresie dojrzewania. Cukrzyca w CGL była oporna na ketozę, przy czym wyższe poziomy insuliny i wyższą insulinooporność odnotowano w przypadku mutacji *BSCL2* niż *AGPAT2*.

[18]Cechy wyraźnie zgłaszane jako obecne lub nieobecne u co najmniej 30-50% chorych dla każdego typu lipodystrofii zostały zbadane i sklasyfikowane jako główne (jeśli występują u co najmniej 50% chorych) lub dodatkowe (jeśli występują u co najmniej 25% chorych)
[19] Dwie pierwsze mutacje stanowią około 95% zgłoszonych chorych

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Brak ograniczenia językowego. Data przeszukania baz: od momentu powstania każdej bazy do 31 sierpnia 2015 r. Przeprowadzono dodatkowe wyszukiwania w celu aktualizacji oryginalnego wyszukiwania elektronicznego do stycznia 2016 r.		Nabyta uogólniona lipodystrofia częściej występowała u kobiet. Chorzy wykazywali normalną dystrybucję tkanki tłuszczowej po urodzeniu, jednak w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania doszło do uogólnionej utraty podskórnej tkanki tłuszczowej. Wcześniejsze choroby zakaźne, w tym zakażenie *Neisseria meningitidis*, odra, ospa wietrzna i świnka były związane z wystąpieniem AGL. Analiza histologiczna podskórnej tkanki tłuszczowej u chorych z AGL wykazała zapalenie tkanki podskórnej. W literaturze zaproponowano podklasyfikację AGL na 3 typy[20]. Chorobami autoimmunologicznymi związanymi z AGL były: bielactwo, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjogrena, zapalenie tarczycy Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa, autoimmunologiczna choroba hemolityczna, plamica nietrombocytopeniczna i celiakia. AGL może być również związany z młodzieńczym zapaleniem skórno-mięśniowym. Głównymi cechami odróżniającymi wrodzoną i nabytą uogólnioną LD były: późniejszy wiek w momencie wystąpienia utraty tkanki tłuszczowej, zapalenie tkanki podskórnej, początek cukrzycy w okresie dojrzewania i nieco cięższa dyslipidemia w AGL w porównaniu z CGL. Cukrzycę insulinooporną oraz niski procent tkanki tłuszczowej odnotowano w CGL i AGL, cechą odróżniającą było wystąpienie odpowiednio cukrzycy typu 1 i 2. Rodzinna częściowa lipodystrofia jest zaburzeniem autosomalnym dominującym, dotykającym głównie kobiety i rasę białą. Utrata tkanki tłuszczowej w FPL

[20] Typ 1, odmiana *panniculitis* (25%); typ 2, odmiana autoimmunologiczna (25%); typ 3, odmiana idiopatyczna (50%)

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				występuje w okresie dojrzewania, średni wiek początku utraty tkanki tłuszczowej wynosił 9,9 lat. Utrata tkanki tłuszczowej często dotyczyła kończyn górnych i dolnych z pominięciem twarzy i szyi, co prowadzi do pojawienia się wyglądu cushingoidalnego, głównie w FPL wynikającej z mutacji *LMNA*. Początek cukrzycy w FPL występuje w wieku dorosłym i towarzyszy mu zapalenie trzustki wtórne do ciężkiej hipertrójglicerydemii. Mechanizm leżący u podstaw dyslipidemii w FPL nie został wyjaśniony. Nabyta częściowa lipodystrofia charakteryzuje się głowo-ogonowym wzorcem utraty tłuszczu podskórnego, począwszy od twarzy i szyi, ramion i klatki piersiowej, z oszczędzeniem kończyn dolnych. Początek utraty tkanki tłuszczowej ma miejsce w dzieciństwie, rzadko w okresie niemowlęcym. Podobnie jak w przypadku AGL, zgłaszano poprzedzające wystąpienie LD choroby zakaźne (w tym odrę, ospę wietrzną i szkarlatynę) i towarzyszące stany autoimmunologiczne[21]. Zarówno w FPL, jak i APL średni procent tkanki tłuszczowej był prawidłowy, co znalazło odzwierciedlenie w relatywnie wyższym poziomie leptyny i mniejszym nasileniu nieprawidłowości fenotypowych i metabolicznych w porównaniu z uogólnioną odmianą lipodystrofii. Dowody pośrednie (tj. dowody pochodzące z leczenia innych istotnych schorzeń, takie jak leczenia cukrzycy lub dyslipidemii u dzieci bez lipodystrofii) mogą być ekstrapolowane.

[21] W tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby, twardzinę skóry, idiopatyczną plamicę małopłytkową, pierwotną niedoczynność tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe i bielactwo nabyte

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Metreleptyna została zatwierdzona przez FDA do leczenia dzieci z CGL i AGL na podstawie wyników surogatowych punktów końcowych (np. stężenia trójglicerydów i HbA1c) u niewielkiej liczby chorych, W celu określenia długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności w tej populacji, konieczne jest ciągłe gromadzenie danych na temat chorych pediatrycznych leczonych metreleptyną.
Rodríguez 2014	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Bazy MEDLINE (od stycznia 1966 r. do września 2013 r.) oraz Cochrane Library of Clinical Trials (od stycznia 1980 r. do września 2013 r.). Data przeszukania: 26.09.2013 r. Ręcznie przejrzano listy bibliograficzne wszystkich artykułów i wykorzystano „narzędzie do wyszukiwania powiązanych artykułów", wyświetlane po wprowadzeniu terminu wyszukiwania, w celu zidentyfikowania innych potencjalnie istotnych badań. Poszukiwano publikacji w języku angielskim.	Ocena skuteczności terapii zastępczej leptyną u chorych z zespołami lipodystrofii.	Do ostatecznej analizy włączono 12 publikacji w tym 11 badań prospektywnych oraz jedno badanie kliniczno-kontrolne. W badaniach uczestniczyło 226 chorych z rozpoznaniem nabytej uogólnionej (45 chorych), wrodzonej uogólnionej (108 chorych) oraz częściowej LD (60 chorych), włączono również chorych na LD o innej etiologii (6 chorych). Autorzy przeglądu wskazali, że korzyści ze stosowania metreleptyny mogą być większe u chorych z uogólnionymi postaciami LD oraz u chorych z bardziej nasilonymi wyjściowo zaburzeniami metabolicznymi. Wnioski te należy jednak interpretować ostrożnie, ponieważ porównania pomiędzy podtypami LD były oparte na małych i heterogenicznych grupach i miały niewystarczającą moc statystyczną. Metaanaliza wykazała, że terapia zastępcza leptyną istotnie statystycznie obniżała [SMD, (95% CI)]: • stężenie glukozy na czczo [0,75 (0,36; 1,13), p=0,0001] • HbA1c [0,49 (0,17; 0,81), p=0,003] • stężenie trójglicerydów [1,00 (0,69; 1,31), p<0,00001] • stężenie cholesterolu całkowitego [0,62 (0,21; 1,02), p=0,003]

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				• objętość wątroby [1,06 (0,51; 1,61), p=0,0002] oraz • AspAT [0,41 (0,10; 0,73), p=0,01]. Jednakże dla przeprowadzonych analiz obserwowano wysoką heterogeniczność. Włączone badania miały ograniczony zakres ze względu na małą liczebność populacji, dlatego do potwierdzenia tych wyników konieczne są duże badania prospektywne.
Semple 2023	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Bazy PubMed, MEDLINE i Embase. Data przeszukania baz: od 1 stycznia 1987 r. do 23 czerwca 2021 r. Dodatkowo przeszukano listy referencji odpowiednich artykułów przeglądowych.	Ocena leczenia insulinooporności o ciężkim nasileniu o znanej etiologii monogenowej, z cukrzycą lub bez cukrzycy, w tym uogólnionej i częściowej lipodystrofii oraz zaburzeń genetycznych receptora insuliny.	Do ostatecznej analizy włączono 41 badań, w tym 10 badań eksperymentalnych bez grupy kontrolnej, 8 serii przypadków i 23 opisy przypadków. W badaniach uczestniczyło 90 chorych z częściową lipodystrofią (72 z powodu mutacji *LMNA* i 15 z powodu mutacji *PPARG*), 42 chorych z uogólnioną lipodystrofią (21 *AGPAT2*, 21 *BSCL2*, 2 *LMNA*) i 19 chorych z insulinoopornością z powodu mutacji INSR. 111 chorych było leczonych MET, z czego 71 chorych posiadało częściową lipodystrofię, a 40 chorych uogólnioną lipodystrofię. Mediana leczenia MET wynosiła 12 mies. (zakres: 1;108). Leczenie metreleptyną wiązało się z poprawą kontroli metabolicznej w lipodystrofii: skutkowało redukcją stężenia HbA1c u chorych z lipodystrofią ogółem (dane zagregowane), w podgrupach z uogólnioną i częściową lipodystrofią oraz we wszystkich podgrupach genetycznych, dla których zgłoszono wystarczającą liczbę chorych, a mianowicie u osób z mutacjami *LMNA, PPARG, AGPAT2* i *BSCL2*. Leczenie MET wiązało się również z obniżeniem stężenia trójglicerydów w surowicy u chorych z lipodystrofią ogółem (dane zagregowane), w podgrupach z uogólnioną i częściową lipodystrofią

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				oraz u osób z mutacjami *LMNA, PPARG, AGPAT2* i *BSCL2*. Wskaźnik BMI był niższy po leczeniu MET u chorych z lipodystrofią ogółem (dane zagregowane), w podgrupach z uogólnioną i częściową lipodystrofią oraz u osób z mutacjami *LMNA* lub *BSCL2*, ale nie w przypadku chorych z mutacjami *PPARG* lub *AGPAT2*. Z uwagi na heterogeniczność wyników dotyczących funkcji wątrobowych nie możliwe było przeprowadzenie ich analizy zbiorczej. Zgłoszono tylko jedno zdarzenie niepożądane (hipoglikemię).

7.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 90.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		Gupta 2017	*Rodríguez 2014*	*Semple 2023*
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	TAK
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK	NIE
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. *risk of bias*) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	NIE	NIE	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	Nie dotyczy

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		Gupta 2017	*Rodríguez 2014*	*Semple 2023*
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	NIE	TAK	Nie dotyczy
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	NIE	TAK	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. *publication bias*) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	TAK	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niskiej jakości	Bardzo niskiej jakości	Bardzo niskiej jakości

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem
przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.8.1. Badanie *991265/20010769*

991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019, NCT00025883)
METODYKA
Badanie eksperymentalne, jednoramienne, długookresowe, otwarte **Badanie składało się z etapu pilotażowego (badanie *NIH 991265*) oraz etapu głównego (badanie *NIH 20010769*). Wyniki dla chorych na lipodystrofię uogólnioną przedstawiono w publikacji *Brown 2018*, a dla chorych na lipodystrofię częściową w publikacji *Oral 2019*** **Opis utraty chorych z badania:** Chorzy na GLD (publikacja *Brown 2018*) w czasie 14 lat badania z badania utracono ogółem 23 (34,8%) z 66 chorych: • 8 (12,1%) chorych z powodu przejścia do innych badań z metreleptyną, 5 (7,6%) chorych z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, 3 (4,5%) chorych z powodu zgonu, po 2 (3,0%) chorych z powodu braku kwalifikacji do badania oraz innych powodów (choroba afektywna dwubiegunowa, operacja bajpasu żołądka), po 1 (1,5%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych, utraty z okresu obserwacji i braku skuteczności leczenia; Chorzy na PLD (publikacja *Oral 2019*) w czasie 14 lat z badania utracono 15 (36,6%) z 41 chorych w populacji chorych na PLD: • 6 (14,6%) chorych z powodu braku przestrzegania zaleceń lekarskich, 5 (12,2%) chorych w z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (4,9%) chorych z powodu z powodu przejścia do innych badań z metreleptyną oraz 1 (2,4%) chorego z powodu zgonu; w czasie 14 lat z badania utracono 11 (35,5%) z 31 chorych z podgrupy 1: • 6 (19,4%) chorych z powodu braku przestrzegania zaleceń lekarskich, 3 (9,7%) chorych z podgrupy 1 częściowej LD z powodu braku skuteczności leczenia oraz po 1 (3,2%) chorym z powodu przejścia do innych badań z metreleptyną i z powodu zgonu; **NICE:** 7/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku); **Wyniki dla populacji ITT[22]:** w badaniu przedstawiono wyniki w następujących populacjach chorych: • populacja w ramach pełnego zestawu analiz (FAS, ang. *full analysis set*) obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku, u których jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych oceniany był na początku badania i na ≥1 wizycie; • populacja w ramach pełnego zestawu analiz z kontrolowanym leczeniem wspomagającym (CFAS, ang. *controlled concomitant medication full analysis set*) obejmowała wszystkich chorych z populacji FAS, którzy stosowali jednocześnie w sposób kontrolowany leczenie wspomagające, zdefiniowane jako brak zmiany lub zmniejszenie wyjściowych dawek leków towarzyszących (leki przeciwcukrzycowe lub hipolipemizujące) przed 12. miesiącem badania. We wszystkich analizach dla populacji CFAS dla każdego punktu końcowego uwzględniono tylko chorych, u których nie stwierdzono zwiększenia dawki stosowanego leku wspomagającego mającego wpływ na dany punkt kocówy (np. pod kątem zmiany

[22] populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019, NCT00025883)
HbA1c analizowano tylko chorych, u których nie obserwowano zwiększenia dawki leków przeciwcukrzycowych w czasie pierwszych 12 miesięcy badania); • populacja w ramach analizy bezpieczeństwa (ang. *safety analysis set*) obejmowała wszystkich włączonych chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku. **Klasyfikacja AOTMiT:** IID; **Sponsor:** National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; **Liczba ośrodków:** 1 (National Institutes of Health), natomiast chorzy leczeniu w ośrodku pochodzi z różnych krajów: Stanów Zjednoczonych, Belgii, Niemiec, Włoch, Litwy, Hiszpanii, Zjednoczonego Królewska, Turcji, Albanii, Izraela, Serbii, Argentyny, Kanady, Indii, Madagaskaru, Pakistanu, Peru i Arabii Saudyjskiej; **Okres obserwacji:** 2000–2014 r.; **Analiza statystyczna:** Do oceny zmian w punktach końcowych skuteczności w stosunku do wartości wyjściowych oraz częstości występowania TEAE zastosowano statystykę opisową. Analizy pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności zostały przeprowadzone w populacji FAS i przedstawione jako średnie oraz procentowe zmiany względem wartości początkowych. Wartości p dla zmian względem wartości początkowych obliczono za pomocą sparowanych testów t-studenta przy jednostronnym poziomie α=0,025. Metoda LOCF została wykorzystana do przypisania brakujących wartości z 12 miesiąca. i uwzględniała tylko wyniki ≥6 miesięcy po rozpoczęciu badania. Odsetek chorych osiągających docelowe wartości HbA1c i TG oceniono z dwustronnym 95% przedziałem ufności. Zmiany parametrów w czasie oceniano z wykorzystaniem modelu MMRM (oceniając średnie poziomy parametru we wszystkich punktach czasowych); **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.
POPULACJA

Kryteria włączenia:
<u>badanie pilotażowe</u>
• chorzy >14 r.ż. z klinicznie istotną lipodystrofię uogólnioną (publikacja *Brown 2018*) i częściową (publikacja *Oral 2019*);
• stężenie leptyny krążącej w surowicy <4,0 ng/ml (kobiety) lub <3,0 ng/ml (mężczyźni);
• co najmniej 1 zaburzenie metaboliczne:
  • cukrzyca (wg kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego 1997);
  • stężenie insuliny na czczo >30 µj./ml;
  • stężenie trójglicerydów (TG) na czczo >200 mg/dl (>2,26 mmol/l);
<u>badanie główne</u>
• chorzy ≥6 miesięcy z klinicznie istotną lipodystrofię uogólnioną (publikacja *Brown 2018*) i częściową (publikacja *Oral 2019*);
• stężenie leptyny krążącej w surowicy <12,0 ng/ml (kobiety) oraz <8,0 ng/ml (mężczyźni) dla chorych w wieku >5 lat; dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat stężenie leptyny krążącej w surowicy <6,0 ng/ml;
• co najmniej 1 zaburzenie metaboliczne:
  • cukrzyca (Według kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2007 r., zgodnie z którymi w celu rozpoznania cukrzycy konieczne jest spełnienie 1 z następujących kryteriów: objawy cukrzycy i glikemia przygodna ≥200 mg/dl, FPG ≥126 mg/dl lub glikemia w 120. minucie OGTT ≥200 mg/dl.);
  • stężenie insuliny na czczo >30 µj./ml;
  • stężenie trójglicerydów na czczo >200 mg/dl (>2,26 mmol/l) lub TG >500 mg/dl (>5,65 mmol/l) po posiłku (jeżeli badanie na czczo nie jest wskazane ze względów klinicznych);

991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019, NCT00025883)		
Kryteria wykluczenia: • ciąża, niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym, karmienie piersią lub zakończenie karmienia piersią w ciągu ≤6 tygodni; • występowanie chorób, które mogą nasilić działania niepożądane lub uniemożliwić obiektywne zbieranie danych, tj. rozpoznana zakaźna choroba wątroby, zakażenie wirusem HIV, aktualne nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych, czynna gruźlica, stosowanie leków anoreksjogennych rozpoznana nadwrażliwość na białka pochodzące z bakterii *Escherichia coli*; • nabyta lipodystrofia z współwystępującymi zaburzeniami hematologicznymi, takimi jak neutropenia i/lub limfadenopatia; • zaburzenia psychiczne utrudniające przestrzeganie zaleceń lub inne schorzenia, które w opinii badaczy utrudniałyby ukończenie badania.		
Dane demograficzne dla chorych z uogólnioną LD, populacja ogólna (publikacja *Brown 2018*)		
Parametr		**Chorzy z GLD**
Liczba chorych		66
Mężczyźni, n (%)		15 (22,7)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		15,0 (1,0; 68,0)
Rasa, n (%)	**biała**	31 (47,0)
	czarna	16 (24,2)
	azjatycka	3 (4,5)
	rdzenno-amerykańska	2 (3,0)
	latynoska	11 (16,7)
	inna	3 (4,5)
Podtyp uogólnionej LD*, n (%)	**nabyta**	21 (31,8)
	wrodzona/rodzinna	45 (68,2)
Choroby współwystępujące, n (%)	**zaburzenia serca**	15 (22,7)
	cukrzyca	32 (48,5)
	hepatomegalia	36 (54,5)
	hepatosplenomegalia	7 (10,6)
	hipertrójglicerydemia	46 (69,7)
	stłuszczenie wątroby	16 (24,2)
	marskość wątroby	6 (9,1)
	niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby	23 (34,8)
	zapalenie trzustki**	18 (27,3)
	stłuszczeniowe zapalenie wątroby	11 (16,7)

991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019, NCT00025883)		
Stężenie leptyny na czczo, średnia (SD) [ng/ml]		1,3 (1,0)
HbA1c, średnia (SD) [%]		8,6 (2,3)
TG na czczo, średnia (SD) [mmol/l]		14,5 (25,3)
FPG, średnia (SD) [mmol/l]		10,3 (5,04)
Objętość wątroby, średnia (SD) [ml]		3357,7 (1121,7)
Stężenie AIAT, średnia (SD) [U/l]		112,5 (111,1)
Stężenie AIAT >GGN, n (%)		49 (74,2)
Stężenie AspAT, średnia (SD) [U/l]		75,3 (70,0)
Stężenie AspAT >GGN, n (%)		36 (54,5)
Leki przeciwcukrzycowe, n (%)	ogółem	53 (80,3)
	insulina w monoterapii lub w skojarzeniu	39 (59,1)
	insulina w monoterapii	19 (28,8)
	Insulina w skojarzeniu z innym lekiem doustnym	20 (30,3)
	Inny lek w doustny w monoterapii	12 (18,2)
Leki obniżające stężenie lipidów, n (%)	ogółem	34 (51,5)
	fibraty	25 (37,9)
	statyny	11 (16,7)
	inne	10 (15,2)
Dane demograficzne dla chorych z GLD, populacja w podgrupach (publikacja *Brown 2018*)		
Parametr		Chorzy odpowiadający na leczenie***	Chorzy nie odpowiadający na leczenie
Liczba chorych		47	12
Podtyp uogólnionej LD, n (%)	nabyta	18 (38,3)	1 (8,3)
	wrodzona	29 (61,7)	11 (91,7)
Stężenie leptyny na czczo, średnia (SD) [ng/ml]		1,5 (1,06)	1,0 (0,52)
HbA1c, średnia (SD) [%]		9,2 (2,02)	6,2 (1,98)
HbA1c, n (%)	<6,5%	5 (10,6)	9 (75,0)

991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019, NCT00025883)			
	≥6,5%	42 (89,4)	3 (25,0)
	≥8,0%	37 (78,7)	2 (16,7)
TG na czczo, średnia (SD) [mmol/l]		17,9 (28,57)	4,8 (8,62)
TG na czczo, n (%) [mmol/l]	<2,26	7 (14,9)	6 (50,0)
	≥2,26	39 (83,0)	6 (50,0)
	≥5,65	23 (48,9)	1 (8,3)
FPG, średnia (SD) [mmol/l]		11,0 (4,84)	6,1 (2,54)
Stężenie AlAT, średnia (SD) [U/l]		104,7 (75,26)	147,8 (211,11)
Stężenie AlAT >GGN, n (%)		37 (78,7)	7 (58,3)
Stężenie AspAT, średnia (SD) [U/l]		74,9 (58,66)	83,9 (114,73)
Stężenie AspAT >GGN, n (%)		30 (63,8)	3 (25,0)
Stosowanie insuliny, n (%)		31 (66,0)	3 (25,0)
Leki przeciwcukrzycowe, n (%)		40 (85,1)	7 (58,3)
Leki obniżające stężenie lipidów, n (%)		24 (51,1)	5 (41,7)

Dane demograficzne dla chorych z PLD, populacja ogólna i populacja w podgrupach (publikacja *Oral 2019*)				
Parametr		Ogółem	PLD podgrupa 1^	PLD podgrupa 2^^
Liczba chorych		41	31	22
Mężczyźni, n (%)		1 (2,4)	1 (3,2)	1 (4,5)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		34,0 (10,0; 64,0)	38,0 (15,0; 64,0)	35,5 (15,0; 64,0)
Rasa, n (%)	biała	36 (87,8)	26 (83,9)	18 (81,8)
	czarna	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	azjatycka	1 (2,4)	1 (3,2)	0 (0,0)
	rdzenno-amerykańska	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	latynoska	2 (4,9)	2 (6,5)	2 (9,1)
	inna	2 (4,9)	2 (6,5)	2 (9,1)
Podtyp częściowej LD, n (%)	nabyta^^^	6 (14,6)	4 (12,9)	4 (18,2)
	wrodzona/rodzinna	35 (85,4)	27 (87,1)	18 (81,8)
Choroby współwystępujące , n (%)	hipertrójglicerydemia	38 (92,7)	29 (93,5)	21 (95,5)
	cukrzyca#	32 (78,0)	26 (83,9)	18 (81,8)
	nadciśnienie	21 (51,2)	17 (54,8)	12 (54,5)
	stłuszczenie wątroby##	14 (34,1)	12 (38,7)	9 (40,9)
	zapalenie trzustki	15 (36,6)	12 (38,7)	10 (45,5)

991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019, NCT00025883)				
	niealkoholowe stłuszczenie wątroby lub stłuszczeniowe zapalenie wątroby	13 (31,7)	8 (25,8)	6 (27,3)
	zespół policystycznych jajników	11 (26,8)	7 (22,6)	5 (22,7)
Stężenie leptyny na czczo, średnia (SD) [ng/ml]		6,4 (3,5)	6,7 (3,7)	6,5 (3,9)
HbA1c, średnia (SD) [%]		8,0 (2,2)	8,8 (1,9)	9,4 (1,9)
TG na czczo, średnia (SD) [mmol/l]		12,0 (22,9)	14,8 (25,7)	19,6 (29,4)
FPG	**średnia (SD) [mmol/l]**	8,7 (4,4)	9,9 (4,3)	10,8 (4,4)
	średnia (SD) [mg/dl]	157,0 (78,3)	178,5 (78,1)	194,2 (79,6)
Objętość wątroby###,%, średnia (SD) [ml]		2624,6 (936,2)/N=9	2411,7 (731,9)/N=8	n/o
Stężenie AlAT, średnia (SD) [U/l]		54,0 (57,5)	38,6 (27,8)	39,3 (31,9)
Stężenie AlAT >GGN, n (%)		14 (34,1)	9 (29,0)	6 (27,3)
Stężenie AspAT, średnia (SD) [U/l]		37,7 (33,3)	31,3 (19,6)	32,3 (22,0)
Stężenie AspAT >GGN, n (%)		10 (24,4)	7 (22,6)	6 (27,3)
Leki obniżające stężenie glukozy, n (%)	**ogółem**	37 (90,2)	30 (96,8)	21 (95,5)
	insulina w monoterapii	6 (14,6)	6 (19,4)	6 (27,3)
	Insulina w skojarzeniu z innym lekiem doustnym	13 (31,7)	10 (32,3)	7 (31,8)
	lek doustny w monoterapii	15 (36,6)	12 (38,7)	8 (36,4)
Leki obniżające stężenie lipidów, n (%)	**ogółem**	34 (82,9)	26 (83,9)	19 (86,4)
	fibraty	21 (51,2)	17 (54,8)	12 (54,5)
	statyny	13 (31,7)	12 (38,7)	8 (36,4)
	inne	19 (46,3)	15 (48,4)	10 (45,5)
INTERWENCJA				
Interwencja badana: badanie pilotażowe • dawkowanie zależne od masy ciała (w zależności od płci i wieku); • dawka początkowa metreleptyny: 0,02 mg/kg/dobę (kobiety ≥18 lat), 0,015 mg/kg/dobę (kobiety <18 lat) i 0,01 mg/kg/dobę – mężczyźni (dawka początkowa stanowiła 50% dawki docelowej); • całkowita dawka dobowa została podzielona na dawki poranne i wieczorne;				

991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019, NCT00025883)
• zwiększenie dawki nastąpiło w 2. miesiącu (100% docelowej dawki) i 3.–4. miesiącu (200% docelowej dawki); badanie główne • dawkowanie zależne od masy ciała (w zależności od płci i wieku); • na początku badania dawka początkowa taka sama jak w badaniu pilotażowym, następnie zmodyfikowana do 0,08-0,10 mg/kg/dobę (kobiety ≥5 lat), 0,06 mg/kg/dobę (kobiety <5 lat i mężczyźni); • dawka dobowa podawana raz dziennie lub podzielona na 2 dawki; • dawkę dostosowywano na podstawie odpowiedzi klinicznej i oceny lekarza; **Leczenie wspomagające:** dozwolone było stosowanie leków przeciwcukrzycowych oraz obniżających stężenie lipidów; Stosowanie metreleptyny przerywano w przypadku: • wystąpienia ogólnoustrojowej, zagrażającej życiu reakcji alergicznej na metreleptynę; • wystąpienia zdarzeń niepożądanych, których nie można wytłumaczyć innymi przyczynami niezwiązanymi z protokołem badania; • nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leku oraz niestawiania się na wizytach kontrolnych; • wystąpienia stanu określonego w kryteriach wykluczenia; • >8% spadku hematokrytu i przerwania leczenia zaleconego przez poradnię hematologiczną; • wystąpienia bezwzględnej liczby białych krwinek <2500 µL lub bezwzględnej liczby neutrofilów <1000 µL i przerwania leczenia zaleconego przez poradnię hematologiczną; • wystąpienie istotne problemy medyczne, które w opinii badaczy uniemożliwiłyby bezpieczne ukończenie badania; • brak widocznej poprawy (zarówno w zakresie glikemii, jak i stężenia trójglicerydów) po roku leczenia MET; **Interwencja kontrolna:** n/d.
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • HbA1c; • stężenie trójglicerydów; • FPG; • docelowe wartości parametrów laboratoryjnych; • stężenie cholesterolu; • parametry wątrobowe; • objętość wątroby; • OGTT; • przerwanie stosowania leczenia wspomagającego; • powstawanie przeciwciał; • profil bezpieczeństwa. **Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:** • brak.

*u trzech chorych pierwotnie przypisanych do grupy LD nabytej w momencie przystąpienia do badania stwierdzono mutację genetyczną
**obejmuje nawracające zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki
***chorzy z odpowiedzią to chorzy, u których zaobserwowano faktyczny spadek HbA1c o ≥1% lub zmniejszenie TG na czczo o ≥30% w 12. miesiącu (lub podczas ostatniej przeprowadzonej obserwacji)
^HbA1c ≥6,5% lub TG ≥5,65 mmol/l na początku badania
^^HbA1c ≥8,0% lub TG ≥5,65 mmol/l na początku badania
^^^2 chorych przypisanych do grupy nabytej częściowej LD zostało przypisanych do grupy nabytej uogólnionej LD na podstawie postępującej utraty tkanki tłuszczowej. U innego chorego przypisanego do grupy nabytej częściowej LD stwierdzono mutację recesywną, dlatego przypisano go do grupy rodzinnej częściowej LD, dodatkowo dwóch chorych prawdopodobnie miało rodzinną częściową LD

z nieznaną mutacją genetyczną. Jest mało prawdopodobne, aby te reklasyfikacje miały znaczący wpływ na analizy. Żaden chory przypisany do grupy nabytej częściowej LD nie miał zespołu Barraquera-Simonsa

[#]na podstawie dokumentacji medycznej

[##]na podstawie oceny klinicznej

[###]populacja objęta analizą statystyczną (ang. *full analysis set*)

[%]mierzone za pomocą rezonansu magnetycznego

7.8.2. Badanie *Akinci 2019*

Akinci 2019 (Akinci 2019)
METODYKA
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe **Do badania włączono karty medyczne chorych z rozpoznaniem GLD lub PLD niezwiązanym z HIV przed 1 stycznia 2015 r.** **Nieinterwencyjne badanie epidemiologiczne naturalnego przebiegu lipodystrofii** **Opis utraty chorych z badania:** b/d; **Klasyfikacja AOTMiT:** IVC; **Sponsor:** Aegerion Pharmaceuticals, the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases oraz the Lipodystrophy Fund at the University of Michigan; **Liczba ośrodków**: 5 ośrodków w trzech krajach (Brazylia, Turcja, Stany Zjednoczone); **Okres obserwacji[23]:** dane z dokumentacji medycznej pozyskiwano w okresie 6 marca 2017- 20 marca 2018 r, średni czas obserwacji wyniósł 26,2 + 7,6 lat[24]; **Analiza statystyczna:** podano średnie i częstości występowania cech demograficznych i klinicznych na dzień zebrania danych oraz częstość i odsetek chorych z cechami fizycznymi związanymi z lipodystrofią. Ponadto obliczono częstość występowania cukrzycy i/lub insulinooporności w ciągu życia, podwyższone wartości laboratoryjne oraz nieprawidłowości narządowe dla całej próby i osobno dla podgrup GLD i PLD. Obliczono również częstość występowania skorygowaną względem wieku w ciągu życia, ponieważ chorzy z PLD byli na ogół starsi niż chorzy z GLD. Czas do rozpoznania cukrzycy i/lub insulinooporności określono za pomocą oddzielnych krzywych Kaplana-Meiera dla podgrup GLD i PLD i zdefiniowano jako czas (w latach) między pierwszymi objawami GLD lub PLD a rozpoznaniem cukrzycy i/lub lub insulinooporności. Czas do wystąpienia nieprawidłowości pierwszego narządu i czas do progresji choroby określono również za pomocą oddzielnych krzywych Kaplana-Meiera dla podgrup GLD i PLD. Czas do wystąpienia nieprawidłowości pierwszego narządu zdefiniowano jako czas (w latach) między pierwszym zgłoszonym objawem GLD lub PLD, a wystąpieniem nieprawidłowości pierwszego narządu w późniejszym okresie. Długość czasu (w latach) między nieprawidłowością pierwszego narządu a rozpoznaniem kolejnej nieprawidłowości w innym narządzie (tj. w innym dniu) została oceniona jako wskaźnik progresji choroby (czas do progresji choroby). Ustalona kliniczna definicja progresji zespołów lipodystrofii nie jest jeszcze dostępna. Przeprowadzono testy log-rank w celu porównania czasu do rozpoznania cukrzycy i/lub insulinooporności, czasu do wystąpienia nieprawidłowości pierwszego narządu oraz czasu do progresji choroby między podgrupami GLD i PLD. Przeżycie całkowite zostało również opisane przy użyciu oddzielnej krzywej Kaplana-Meiera dla podgrup GLD i PLD. Przeprowadzono test log-rank w celu porównania przeżycia między chorymi z GLD i PLD. Analizy statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu oprogramowania SAS w wersji 9.3 lub 9.4; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.

[23] Aby zebrać dane z całego okresu, dla którego dane były dostępne w każdej karcie medycznej chorego, okres obserwacji w badaniu zdefiniowano jako okres od urodzenia do utraty z okresu obserwacji, zgonu lub daty abstrakcji karty, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze. Data, w której pojawiły się pierwsze oznaki LD została oznaczona jako „pierwszy odnotowany dowód GLD lub PLD". Jakikolwiek czas przed początkowym rozpoznaniem GLD lub PLD był definiowany jako „okres wyjściowy", a każdy czas podczas rozpoznania lub po nim był definiowany jako „okres obserwacji". Data ostatnich dostępnych danych w każdej karcie medycznej, w której chory może zostać utracony z obserwacji, zmarł lub nadal żyje i jest obserwowany w odpowiednich ośrodkach leczenia, oznaczała koniec okresu obserwacji dla wszystkich chorych

[24] Wyodrębniono dane z okresu obserwacji (tj. stan wyjściowy plus okres obserwacji) dla każdego chorego. Średni (SD) czas trwania okresu wyjściowego wynosił 26,2 lat (18,4) w całej badanej kohorcie, 12,3 lat (13,7) w podgrupie GLD i 33,7 lat (16,1) w podgrupie PLD. Średni czas obserwacji wyniósł 7,6 lat (7,9) w całej kohorcie, 9,5 roku (8,1) w podgrupie GLD i 6,5 roku (7,6) w podgrupie PLD

Akinci 2019 (Akinci 2019)		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: • karty medyczne chorych z rozpoznaniem GLD lub PLD niezwiązanym z HIV przed 1 stycznia 2015 r.[25]; **Kryteria wykluczenia:** • karty medyczne chorych, którzy otrzymywali w dowolnym momencie terapie specyficzne dla lipodystrofii, takie jak terapia leptyną.		
Dane demograficzne – ogółem		
Parametr		**Grupa badana**
Liczba chorych		230
Liczba mężczyzn, n (%)		70 (30,4)
Wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy, średnia (SD) [lata]		19,2 (16,5)
Wiek w momencie początkowego rozpoznania LD, średnia (SD) [lata]		26,2 (18,4)
Wiek podczas pierwszej wizycie w ośrodku leczenia, średnia (SD) [lata]		28,7 (18,2)
Lata od pierwszych objawów do rozpoznania, średnia (SD)		6,9 (10,8)
Czas trwania obserwacji, średnia (SD) [lata]		7,6 (7,9)
Rasa/pochodzenie etniczne*, n (%)	**Kaukaska/biała**	166 (72,2)
	Pochodzenie afrykańskie/czarna	17 (7,4)
	Latynoska (ang. *Hispanic/Latino*)	11 (4,8)
	Inna	21 (9,1)
	Nieznana	16 (7,0)
Kraj zamieszkania, n (%)	**Brazylia**	52 (22,6)
	Turcja	80 (34,8)
	Stany Zjednoczone	93 (40,4)
	Inne**	5 (2,2)
Centrum leczenia, n (%)	**NIH (Stany Zjednoczone)**	66 (28,7)
	Uniwersytet Michigan (Stany Zjednoczone)	32 (13,9)
	Uniwersytet Dokuz Eylül (Turcja)	80 (34,8)
	Federalny Uniwersytet Ceará (Brazylia)	23 (10,0)
	Uniwersytet w Sao Paulo (Brazylia)	29 (12,6)

[25] Rok 2015 został wybrany, aby zapewnić wystarczający czas obserwacji po dacie indeksowania

Akinci 2019 (Akinci 2019)			
Typ lipodystrofii, n (%)	AGL	7 (3,0)	
	APL	28 (12,2)	
	CGL	72 (31,3)	
	FPL	121 (52,6)	
	Uogólniona LD progeroidalna	2 (0,9)	
Fenotyp/podtyp ALP/ALG***, n (%)	Zespół Lawrence'a (AGL)	1 (2,9)/N=35	
	Zespół Barraquera – Simonsa (APL)	19 (54,3)/N=35	
	Nieznany lub nieudokumentowane	10 (28,6)/N=35	
	Inny	5 (14,3)/N=35	
Dane demograficzne – kohorta GLD i PLD			
Parametr		**Kohorta GLD**	**Kohorta PLD**
Liczba chorych		81	149
Liczba mężczyzn, n (%)		33 (40,7)	37 (24,8)
Wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy, średnia (SD) [lata]		9,2 (11,9)	24,7 (16,1)
Wiek w momencie początkowego rozpoznania LD, średnia (SD) [lata]		12,3 (13,7)	33,7 (16,1)
Wiek podczas pierwszej wizycie w ośrodku leczenia, średnia (SD) [lata]		16,1 (13,9)	35,6 (16,6)
Lata od pierwszych objawów do rozpoznania, średnia (SD)		3,1 (6,4)	9,0 (12,0)
Czas trwania obserwacji, średnia (SD) [lata]		9,5 (8,1)	6,5 (7,6)
Rasa/pochodzenie etniczne*, n (%)	Kaukaska/biała	46 (56,8)	120 (80,5)
	Pochodzenie afrykańskie/czarna	14 (17,3)	3 (2,0)
	Latynoska (ang. *Hispanic/Latino*)	2 (2,5)	9 (6,0)
	Inna	16 (19,8)^	5 (3,4)
	Nieznana	3 (3,7)	13 (8,7)
Kraj zamieszkania, n (%)	Brazylia	25 (30,9)	27 (18,1)
	Turcja	32 (39,5)	48 (32,2)
	Stany Zjednoczone	22 (27,2)	71 (47,7)
	Inne**	2 (2,5)	3 (2,0)
Centrum leczenia, n (%)	NIH (Stany Zjednoczone)	23 (28,4)	43 (28,9)
	Uniwersytet Michigan (Stany Zjednoczone)	1 (1,2)	31 (20,8)
	Uniwersytet Dokuz Eylül (Turcja)	32 (39,5)	48 (32,2)

Akinci 2019 (Akinci 2019)			
	Federalny Uniwersytet Ceará (Brazylia)	19 (23,5)	4 (2,7)
	Uniwersytet w Sao Paulo (Brazylia)	6 (7,4)	23 (15,4)
Typ lipodystrofii, n (%)	**AGL**	7 (8,6)	n/d
	APL	n/d	28 (18,8)
	CGL	72 (88,9)	n/d
	FPL	n/d	121 (81,2)
	Uogólniona LD progeroidalna	2 (2,5)	n/d
Fenotyp/podtyp ALP/ALG*, n (%)**	**Zespół Lawrence'a (AGL)**	1 (14,3)/N=7	n/d
	Zespół Barraquera – Simonsa (APL)	n/d	19 (67,9)/N=28
	Nieznany lubynieudokumentowane	4 (57,1)/N=7	6 (21,4)/N=28
	Inny	2 (28,6)/N=7	3 (10,7)/N=28
INTERWENCJA			
Interwencja badana: metreleptyna; badanie naturalnego przebiegu lipodystrofii u chorych nieleczonych MET, stosujących jedynie BSC **Leczenie wspomagające:** b/d.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • rozpowszechnienie występowania zmian metabolicznych i nieprawidłowości narządowych; **Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:** • uwzględnione w analizie punkty końcowe w podziale na podgrupy względem kraju pochodzenia, rodzaju/podtypu LD.			

*jeden chory w Stanach Zjednoczonych został oznaczony jako „kaukaski" i „inny". Z tego powodu suma liczby chorych dla kategorii rasy/pochodzenia etnicznego może przekroczyć całkowitą liczbę chorych
**obejmuje Argentynę, Bahamy, Grecję, Izrael oraz Wielką Brytanię
***w rozpoznania bez badań genetycznych
^w publikacji podano odsetek 19,7, nieznana jest przyczyna rozbieżności

7.8.3. Badanie *Brush 2024*

Brush 2024
METODYKA
Badanie prospektywne, otwarte, eksperymentalne obejmujące chorych z badań *NCT00025883*, *NCT01778556* i/lub *NCT02262832* **Przydział chorych do grup:** chorzy stosujący MET w Centrum Klinicznym NIH w Bethesda od 2001 r. Część chorych, którzy w trakcie trwania badania przeszło na komercyjne leczenie MET w postaci Myalept® po zatwierdzeniu tego leczenia przez FDA w 2014 r. nadal było obserwowanych w ramach badania naturalnego przebiegu choroby *NCT00001987*. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy: *wczesne podanie leczenia* oraz *późne podanie leczenia*, zgodnie z parametrami metabolicznymi. Do grupy *wczesne podanie leczenia* zostali włączeni chorzy, którzy rozpoczęli leczenie MET przed występowaniem klinicznie istotnych objawów choroby metabolicznej, natomiast do grupy *późne podanie leczenia* zostali włączeni chorzy, którzy rozpoczęli leczenie po wystąpieniu klinicznie istotnych objawów choroby metabolicznej; **Opis utraty chorych z badania:** b/d; **Skala NICE:** 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno); **Klasyfikacja AOTMiT:** brak możliwości zakwalifikowania badania; **Sponsor:** National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; **Liczba ośrodków:** 1 (Centrum Kliniczne NIH w Bethesda); **Okres obserwacji:** do 120 miesięcy, mediana (IQR): 72 (24; 108) mies.; **Analiza statystyczna:** Dystrybucja każdej zmiennej została oceniona za pomocą testu Shapiro-Wilka, a dane poddano transformacji logarytmicznej do analizy, gdy było to uzasadnione. Dane demograficzne i kliniczne na początku badania podsumowano jako średnią ± SD lub medianę (IQR) dla zmiennych ciągłych oraz tabele częstości dla zmiennych kategorycznych. Ze względu na brak pełnych danych dla wszystkich uczestników w każdym punkcie czasowym, parametry metaboliczne podczas obserwacji przedstawiono w postaci LSM ± błąd standardowy średniej (SEM). Do porównań pomiędzy grupami pod względem wyników demograficznych i klinicznych na początku badania zastosowano test *t* dla dwóch niezależnych próbek lub test Manna-Whitney'a dla zmiennych ciągłych oraz dokładny test Fishera lub test chi-kwadrat dla zmiennych kategorycznych. Aby ocenić różnice pomiędzy grupami w czasie, wykorzystano dane do 120 mies. obserwacji, ponieważ dostępne dane były ograniczone w punktach czasowych po 120 mies. Liniowe modele mieszane zostały użyte do porównania każdej zmiennej między grupami, z dostosowaniem do wieku na początku badania, genetyki (*AGPAT2*, *BSCL2*, brak) oraz płci. Analizę 24-godzinnego wydalania białka z moczem dostosowano do włączenia lub zwiększenia dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów receptora angiotensyny. Analizy HbA1c oraz AUC insuliny dostosowano do całkowitej dobowej dawki insuliny. Przeprowadzono również analizy w podgrupach wśród chorych z AGL, CGL z patogennymi wariantami *BSCL2* lub *AGPAT2* oraz CGL z wtórnym do patogennych wariantów *BSCL2*. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono w programach GraphPad Prism 9.2.0 oraz SAS (wersja 9.4, SAS institute, Cary, NC USA). Wartość p<0,05 uznano za statystycznie istotne, bez korekty dla wielokrotnych porównań. Nakładanie się chorych między grupami leczenia określono przy użyciu strony internetowej molbiotools.com 2023. W tej analizie pomocniczej nie przeprowadzono żadnych obliczeń *a priori* wielkości próby. **Podejście do testowania hipotezy**: n/d.
POPULACJA

Kryteria włączenia:
• wiek ≥6 miesięcy;
• kliniczne rozpoznanie lipodystrofii (wrodzonej lub nabytej uogólnionej LD);
• występowanie co najmniej jednego z następujący dolegliwości:
  ○ cukrzyca (zgodnie z definicją kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2007 r.);
  ○ stężenie insuliny na czczo >30 µj./ml;
  ○ podwyższony poziom trójglicerydów (na czczo >200 mg/dl lub po posiłku >500 mg/dl);
• wykonanie badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem stosowania MET (zakres od 3 do 0 tyg.) oraz po 6 mies. (zakres od 3 do 9 mies.) lub po 12 mies. (zakres od 9 do 18 mies.) stosowania MET;
Kryteria wykluczenia:

Brush 2024			
• niestosowanie przed chorego MET; • przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów; • brak danych początkowych, po 6 lub 12 mies. leczenia MET.			
DANE DEMOGRAFICZNE			
Parametr		**Grupa wczesnego leczenia**	**Grupa późnego leczenia**
Podział ze względu na poziom HbA1c [%]			
Poziom HbA1c [%]		**<7**	**≥7**
Liczba chorych		20	43
Mężczyźni, n (%)		7 (35,0)	6 (14,0)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		8,7 (2,1; 11,7)	17,1 (13,7; 21,9)
Czas obserwacji, mediana (IQR) [miesiące]		84 (42; 117)	60 (24; 84)
Rasa	**Biała, n (%)**	8 (40,0)	22 (51,2)
	Czarna, n (%)	7 (35,0)	9 (20,9)
	Azjatycka, n (%)	1 (5,0)	3 (7,0)
	Mieszana, n (%)	2 (10,0)	1 (2,3)
	Nieznana, n (%)	2 (10,0)	8 (18,6)
Pochodzenie etniczne	**Niehiszpańskie/ nielatynoskie, n (%)**	17 (85,0)	29 (67,4)
	Hiszpańskie/ latynoskie, n (%)	3 (15,0)	14 (32,6)
Rozpoznanie kliniczne	**CGL, n (%)**	16 (80,0)	31 (72,1)
	AGL, n (%)	4 (20,0)	12 (27,9)
Rozpoznanie genetyczne	***AGPAT2*, n (%)**	8 (50,0)/ N=16	21 (67,7)/ N=31
	***BSCL2*, n (%)**	8 (50,0)/ N=16	10 (32,3)/ N=31
Wartości laboratoryjne	**Trójglicerydy, mediana (IQR) [mg/dl]**	249 (143; 455)	600 (322; 1211)
	HbA1c, średnia (SD) [%]	5,2 (0,5)	9,5 (1,7)
	Wydalanie białka z moczem, mediana (IQR) [mg/24 godz.]	181 (137; 3645)	605 (218; 1668)
	AlAT, mediana (IQR) [j./l]	51 (31; 132)	62 (36; 117)
	AspAT, mediana (IQR) [j./l]	37 (30; 83)	43 (27; 79)
	Płytki krwi, średnia (SD) [tys./µl]	277 (97)	243 (111)
Dawka stosowanej MET, mediana (IQR) [mg/kg/dzień]		0,08 (0,06; 0,11)	0,10 (0,08; 0,13)
Stosowanie leków w celu leczenia cukrzyca	**Stosowanie insuliny, n (%)**	2 (10,0)	31 (72,1)
	Dawka przyjmowanej insuliny, mediana (IQR) [j./kg/dzień]	8,3 (0,8; 15,6)/ N=2	3,3 (1,3; 7,4)/ N=31
	Stosowanie metforminy, n (%)	9 (45,0)	24 (55,8)
	Stosowanie tiazolidynodionu, n (%)	0 (0,0)	4 (9,3)
	Stosowanie sulfonylomocznika, n (%)	0 (0,0)	3 (7,0)
	Stosowanie inhibitora dipeptydylopeptydazy IV, n (%)	0 (0,0)	2 (4,7)

Brush 2024			
Stosowanie leków w celu kontorli poziomu lipidów	Fibraty, n (%)	5 (25,0)	15 (34,9)
	Statyny, n (%)	1 (5,0)	7 (16,3)
	Kwasy omega-3/tran, n (%)	4 (20,0)	4 (9,3)
	Środki rozpuszczające kamienie żółciowe, n (%)	0 (0,0)	2 (4,7)
Stosowanie leków regulujących ciśnienie krwi	Inhibitory konwertazy angiotensyny, n (%)	2 (10,0)	14 (32,6)
	Blokery receptora angitotensyny II, n (%)	0 (0,0)	2 (4,7)
Podział ze względu na próg wydalania białka z moczem			
Próg wydalania białka z moczem [mg/24h]		**<300**	**≥300**
Liczba chorych		17	32
Mężczyźni, n (%)		4 (23,5)	4 (12,5)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		13,0 (10,1; 17,9)	17,7 (14,9; 23,1)
Czas obserwacji, mediana (IQR) [miesiące]		84 (30; 120)	66 (24; 84)
Rasa	Biała, n (%)	10 (58,8)	16 (50,0)
	Czarna, n (%)	2 (11,8)	8 (25,0)
	Azjatycka, n (%)	2 (11,8)	1 (3,1)
	Mieszana, n (%)	0 (0,0)	1 (3,1)
	Nieznana, n (%)	3 (17,6)	6 (18,8)
Pochodzenie etniczne	Niehiszpańskie/ nielatynoskie, n (%)	12 (70,6)	23 (71,9)
	Hiszpańskie/ latynoskie, n (%)	5 (29,4)	9 (28,1)
Rozpoznanie kliniczne	CGL, n (%)	11 (64,7)	24 (75,0)
	AGL, n (%)	6 (35,3)	8 (25,0)
Rozpoznanie genetyczne	*AGPAT2*, n (%)	4 (36,4)/ N=11	19 (79,2)/ N=24
	BSCL2, n (%)	7 (63,6)/ N=11	5 (20,8)/ N=24
Wartości laboratoryjne	Trójglicerydy, mediana (IQR) [mg/dl]	252 (125; 749)	651 (363; 1687)
	HbA1c, mediana (IQR) [%]	8,3 (5,8; 8,7)	9,8 (8,0; 11,0)
	Wydalanie białka z moczem, mediana (IQR) [mg/24 godz.]	137 (98; 205)	1138 (525; 3059)
	AlAT, mediana (IQR) [j./l]	84 (43; 114)	61 (36; 122)
	AspAT, mediana (IQR) [j./l]	48 (32; 119)	43 (26; 77)
	Płytki krwi, średnia (SD) [tys./µl]	195 (82)	268 (108)
Dawka stosowanej MET, średnia (SD) [mg/kg/dzień]		0,11 (0,04)	0,11 (0,04)
Stosowanie leków w celu leczenia cukrzyca	Insulina, n (%)	8 (47,1)	24 (75,0)
	Dawka przyjmowanej insuliny, mediana (IQR) [j./kg/dzień]	2,3 (0,7; 6,8)/ N=8	4,1 (1,0; 8,4)/ N=24
	Metformina, n (%)	10 (58,8)	18 (56,3)
	Tiazolidynodion, n (%)	0 (0,0)	4 (12,5)

Brush 2024			
	Sulfonylomocznik, n (%)	0 (0,0)	3 (9,4)
	Inhibitor dipeptydylopeptydazy IV, n (%)	0 (0,0)	2 (6,3)
Stosowanie leków w celu kontorli poziomu lipidów	**Fibraty, n (%)**	3 (17,6)	14 (43,8)
	Statyny, n (%)	0 (0,0)	8 (25,0)
	Kwasy omega-3/tran, n (%)	5 (29,4)	1 (3,1)
	Środki rozpuszczające kamienie żółciowe, n (%)	1 (5,9)	1 (3,1)
Stosowanie leków regulujących ciśnienie krwi	**Inhibitory konwertazy angiotensyny, n (%)**	3 (17,6)	13 (40,6)
	Blokery receptora angitotensyny II, n (%)	0 (0,0)	2 (6,3)
Podział ze względu na poziom trójglicerydów we krwi			
Poziom trójglicerydów we krwi (mg/dl)		**<150**	**≥150**
Liczba chorych		10	53
Mężczyźni, n (%)		4 (40,0)	9 (17,0)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		10,7 (8,9; 13,8)	16,4 (11,2; 21,2)
Czas obserwacji, mediana (IQR) [miesiące]		120 (54; 120)	60 (24; 84)
Rasa	**Biała, n (%)**	5 (50,0)	25 (47,2)
	Czarna, n (%)	3 (30,0)	13 (24,5)
	Azjatycka, n (%)	0 (0,0)	4 (7,5)
	Mieszana, n (%)	0 (0,0)	3 (5,7)
	Nieznana, n (%)	2 (20,0)	8 (15,1)
Pochodzenie etniczne	**Niehiszpańskie/ nielatynoskie, n (%)**	8 (80,0)	38 (71,7)
	Hiszpańskie/ latynoskie, n (%)	2 (20,0)	15 (28,3)
Rozpoznanie kliniczne	**CGL, n (%)**	8 (80,0)	39 (73,6)
	AGL, n (%)	2 (20,0)	14 (26,4)
Rozpoznanie genetyczne	***AGPAT2*, n (%)**	3 (37,5)/ N=8	26 (66,7)/ N=39
	***BSCL2*, n (%)**	5 (62,5)/ N=8	13 (33,3)/ N=39
Wartości laboratoryjne	**Trójglicerydy, mediana (IQR) [mg/dl]**	113 (84; 142)	524 (330; 1216)
	HbA1c, mediana (IQR) [%]	5,6 (4,9; 8,6)	8,4 (6,2; 10,2)
	Wydalanie białka z moczem, mediana (IQR) [mg/24 godz.]	147 (108; 181)	703 (308; 2250)
	AlAT, mediana (IQR) [j./l]	89 (39; 265)	61 (36; 113)
	AspAT, mediana (IQR) [j./l]	56 (38; 137)	40 (26; 69)
	Płytki krwi, średnia (SD) [tys./µl]	245 (80)	256 (107)
Dawka stosowanej MET, średnia (SD) [mg/kg/dzień]		0,09 (0,05)	0,10 (0,04)
	Insulina, n (%)	1 (10,0)	21 (39,6)

Brush 2024			
Stosowanie leków w celu leczenia cukrzyca	**Dawka przyjmowanej insuliny, mediana (IQR) [j./kg/dzień]**	0,1 (0,1; 0,9)/ N=1	3,7 (1,4; 7,8)/ N=21
	Metformina, n (%)	6 (60,0)	27 (50,9)
	Tiazolidynodion, n (%)	0 (0,0)	4 (7,5)
	Sulfonylomocznik, n (%)	0 (0,0)	3 (5,7)
	Inhibitor dipeptydylopeptydazy IV, n (%)	0 (0,0)	2 (3,8)
Stosowanie leków w celu kontorli poziomu lipidów	**Fibraty, n (%)**	1 (10,0)	34 (64,2)
	Statyny, n (%)	0 (0,0)	8 (15,1)
	Kwasy omega-3/tran, n (%)	2 (20,0)	6 (11,3)
	Środki rozpuszczające kamienie żółciowe, n (%)	0 (0,0)	2 (3,8)
Stosowanie leków regulujących ciśnienie krwi	**Inhibitory konwertazy angiotensyny, n (%)**	2 (20,0)	14 (26,4)
	Blokery receptora angitotensyny II, n (%)	0 (0,0)	2 (3,8)
Podział ze względu na wynik włóknienia wątroby			
Skala włóknienia wątroby		**<3**	**≥3**
Liczba chorych		22	16
Mężczyźni, n (%)		3 (13,6)	12 (75,0)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		17,8 (12,6; 22,0)	15,8 (10,4; 22,2)
Czas obserwacji, mediana (IQR) [miesiące]		72 (36; 99)	48 (18; 120)
Rasa	**Biała, n (%)**	11 (50,0)	10 (62,5)
	Czarna, n (%)	5 (22,7)	0 (0,0)
	Azjatycka, n (%)	3 (13,6)	0 (0,0)
	Mieszana, n (%)	0 (0,0)	1 (6,3)
	Nieznana, n (%)	3 (13,6)	5 (31,3)
Pochodzenie etniczne	**Niehiszpańskie/ nielatynoskie, n (%)**	6 (27,3)	10 (62,5)
	Hiszpańskie/ latynoskie, n (%)	6 (27,3)	6 (37,5)
Rozpoznanie kliniczne	**CGL, n (%)**	17 (77,3)	9 (56,3)
	AGL, n (%)	5 (22,7)	7 (43,8)
Rozpoznanie genetyczne	***AGPAT2*, n (%)**	13 (76,5)/ N=17	1 (11,1)/ N=9
	***BSCL2*, n (%)**	4 (23,5)/ N=17	8 (88,9)/ N=9
Wartości laboratoryjne	**Trójglicerydy, mediana (IQR) [mg/dl]**	829 (438; 1608)	397 (164; 719)
	HbA1c, średnia (SD) [%]	9,0 (2,5)	8,7 (2,1)
	Wydalanie białka z moczem, mediana (IQR) [mg/24 godz.]	686 (327; 1665)	320 (128; 832)
	AlAT, średnia (SD) [j./l]	54 (2)	98 (2)
	AspAT, średnia (SD) [j./l]	41 (2)	66 (2)

Brush 2024			
	Płytki krwi, średnia (SD) [tys./µl]	272 (84)	170 (87)
	APRI, średnia (SD)	0,39 (1,8)	1,1 (2,0)
Dawka stosowanej MET, średnia (SD) [mg/kg/dzień]		0,12 (0,05)	0,10 (0,04)
Stosowanie leków w celu leczenia cukrzyca	Insulina, n (%)	13 (59,1)	10 (62,5)
	Dawka przyjmowanej insuliny, mediana (IQR) [j./kg/dzień]	2,7 (1,2; 6,0)/ N=13	6,1 (1,3; 9,9)/ N=10
	Metformina, n (%)	14 (63,6)	9 (56,3)
	Tiazolidynodion, n (%)	2 (9,1)	1 (6,3)
	Sulfonylomocznik, n (%)	1 (4,5)	1 (6,3)
	Inhibitor dipeptydylopeptydazy IV, n (%)	2 (9,1)	0 (0,0)
Stosowanie leków w celu kontorli poziomu lipidów	Fibraty, n (%)	10 (45,5)	4 (25,0)
	Statyny, n (%)	3 (13,6)	2 (12,5)
	Kwasy omega-3/tran, n (%)	2 (9,1)	0 (0,0)
	Środki rozpuszczające kamienie żółciowe, n (%)	1 (4,5)	0 (0,0)
Stosowanie leków regulujących ciśnienie krwi	Inhibitory konwertazy angiotensyny, n (%)	6 (27,3)	4 (25,0)
	Blokery receptora angitotensyny II, n (%)	1 (4,5)	0 (0,0)
Podział ze względu na wiek			
Wiek [lata]		**<6**	**≥6**
Liczba chorych		8	55
Mężczyźni, n (%)		2 (25,0)	11 (20,0)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		1,9 (0,6; 2,2)	15,8 (12,4; 20,4)
Czas obserwacji, mediana (IQR) [miesiące]		60 (36; 102)	72 (24; 120)
Rasa	Biała, n (%)	2 (25,0)	28 (50,9)
	Czarna, n (%)	4 (50,0)	12 (21,8)
	Azjatycka, n (%)	1 (12,5)	3 (5,5)
	Mieszana, n (%)	1 (12,5)	2 (3,6)
	Nieznana, n (%)	0 (0,0)	10 (18,2)
Pochodzenie etniczne	Niehiszpańskie/ nielatynoskie, n (%)	7 (87,5)	39 (70,9)
	Hiszpańskie/ latynoskie, n (%)	1 (12,5)	16 (29,1)
Rozpoznanie kliniczne	CGL, n (%)	8 (100,0)	39 (70,9)
	AGL, n (%)	0 (0,0)	16 (29,1)
Rozpoznanie genetyczne	*AGPAT2*, n (%)	4 (50,0)	25 (64,1)/ N=39
	BSCL2, n (%)	4 (50,0)	14 (35,9)/ N=39
Wartości laboratoryjne	Trójglicerydy, średnia (SD) [mg/dl]	284 (2)	540 (3)
	HbA1c, średnia (SD) [%]	4,9 (0,3)	8,5 (2,3)

Brush 2024			
	AlAT, średnia (SD) [j./l]	49 (2)	43 (2)
	AspAT, średnia (SD) [j./l]	44 (2)	47 (2)
	Płytki krwi, średnia (SD) [tys./µl]	333 (81)	243 (106)
Dawka stosowanej MET, mediana (IQR) [mg/kg/dzień]		0,07 (0,05; 0,12)	0,10 (0,08; 0,12)
Stosowanie leków w celu leczenia cukrzyca	**Insulina, n (%)**	0 (0,0)	32 (58,2)
	Dawka przyjmowanej insuliny, mediana (IQR) [j./kg/dzień]	n/d	3,3 (1,1; 7,7)/ N=32
	Metformina, n (%)	0 (0,0)	33 (60,0)
	Tiazolidynodion, n (%)	0 (0,0)	4 (7,3)
	Sulfonylomocznik, n (%)	0 (0,0)	3 (5,5)
	Inhibitor dipeptydylopeptydazy IV, n (%)	0 (0,0)	2 (3,6)
Stosowanie leków w celu kontorli poziomu lipidów	**Fibraty, n (%)**	0 (0,0)	20 (36,4)
	Statyny, n (%)	0 (0,0)	8 (14,5)
	Kwasy omega-3/tran, n (%)	0 (0,0)	7 (12,7)
	Środki rozpuszczające kamienie żółciowe, n (%)	0 (0,0)	2 (3,6)
Stosowanie leków regulujących ciśnienie krwi	**Inhibitory konwertazy angiotensyny, n (%)**	0 (0,0)	16 (29,1)
	Blokery receptora angitotensyny II, n (%)	0 (0,0)	2 (3,6)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: metreleptyna w postaci podskórnej raz lub dwa razy dziennie w dawkach: 0,04 – 0,21 mg/kg/dzień, przy czym mediana dawki wynosiła 0,10 mg/kg/dzień. Dawki dostosowano u każdego chorego na podstawie masy ciała, skuteczności oraz występujących działań niepożądanych.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • HbA1c; • stężenie trójglicerydów; • stężenie insuliny; • parametry dotyczące funkcjonowania nerek; • parametry dotyczące funkcjonowania wątroby. **Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** • brak.			

7.8.4. Badanie *Brown 2017*

Brown 2017 (Brown 2017)
METODYKA
Prospektywne, jednoramienne, otwarte badanie obejmujące chorych pediatrycznych uczestniczących w badaniu *991265/20010769* oraz w badaniach *NCT01778556, NCT02262832 i NCT02262806*; **Przydział chorych do grupy:** do badania włączano dzieci i młodzież w wieku ≥6 miesięcy chorych na lipodystrofię z niskim stężeniem leptyny w surowicy oraz nieprawidłowościami metabolicznymii. Chorzy uczestniczyli w otwartych badań metreleptyny w National Institutes of Health (badania *991265/20010769*, NCT01778556, NCT02262832 i NCT02262806); **Zaślepienie:** brak (badanie otwarte); **Opis metody zaślepienia:** brak; **Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono 3 (5,4%) z 56 chorych w wieku <18 lat: po 1 (1,8%) chorym z powodu braku danych wyjściowych, zgonu chorego przed zebraniem danych z obserwacji (zgon był spowodowany zapaleniem trzustki związanym z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania metreleptyny) oraz braku danych dla założonego okresu obserwacji ; **NICE:** 7/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku); **Wyniki dla populacji ITT:** tak; **Klasyfikacja AOTMiT:** brak możliwości zaklasyfikowania badania; **Sponsor:** programy badawcze National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, and the National Cancer Institute; **Liczba ośrodków:** 1 (National Institutes of Health); **Okres obserwacji:** 12 miesięcy[26]; **Analiza statystyczna:** podgrupę dzieci zdefiniowano jako osoby w wieku <12 lat. Podgrupę młodzieży zdefiniowano jako chorzy w wieku ≥12 i <18 lat. Wyniki przedstawiano jako średnia ± SD lub mediana (25. percentyl; 75. percentyl) na podstawie normalności danych. Do porównania wyników przed i po 12 miesiącach leczenia metreleptyną lub po długotrwałym leczeniu metreleptyną zastosowano sparowane testy t lub test rang Wilcoxona. Niesparowane testy t i testy χ^2 zostały użyte do porównania dzieci względem młodzieży oraz chorych, którzy wykonano i nie wykonano biopsji wątroby. Testy Kruskala-Wallisa lub analizę kowariancji z testami *post-hoc* wielokrotnych porównań Dunna lub Tukeya zastosowano do porównania cech wyjściowych i odpowiedzi na leczenie metreleptyną między podtypami LD. Istotność statystyczną ustalono na poziomie p <0,05; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.
POPULACJA
Kryteria włączenia: • wiek ≥6 miesięcy; • chorzy z lipodystrofią; • niskie steżenie leptyny w surowicy (<8 ng/ml u chłopców, <12 ng/ml u dziewcząt); • ≥1 nieprawidłowości metaboliczne, w tym cukrzyca, insulinooporność (stężenie insuliny na czczo ≥30 µj.m./ml) lub hipertrójglicerydemia (stężenie trójglicerydów na czczo >200 mg/dl); **Kryteria wykluczenia:** • lipodystrofia związana z HIV.
Dane demograficzne

[26]Dane przedstawione w publikacji dotyczyły wszystkich chorych leczonych metreleptyną na dzień 1 lipca 2015 r., którzy w momencie rozpoczęcia leczenia mieli <18 lat i dla których, dostępne były zarówno dane wyjściowe, jak i dane z 1 roku. Jeden rok zdefiniowano jako wizytę najbliższą 12 miesięcy od rozpoczęcia podawania metreleptyny (zakres od 6 do 18 miesięcy).

Brown 2017 (Brown 2017)				
Parametr		**Dzieci (≤12 lat)**	**Młodzież (>12 i <18 lat)**	**Wszyscy chorzy pediatryczni (<18 lat)**
Liczba chorych		19	34	53
Mężczyźni, n (%)		6 (31,6)	6 (17,6)	12 (22,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		8,0 (3,5)	15,5 (1,8)	12,8 (4,4)
Typ lipodystrofii, n (%)	**nabyta uogólniona LD**	5 (26,3)	3 (8,8)	8 (15,1)
	wrodzona uogólniona LD	10 (52,6)	22 (64,7)	32 (60,4)
	rodzinna częściowa LD	1 (5,3)	7 (20,6)	8 (15,1)
	atypowa progeria	3 (15,8)	2 (5,9)	5 (9,4)
Stężenie leptyny na czczo, mediana (25., 75. percentyl) [ng/ml]		1,0 (0,5; 1,4)	1,2 (0,8; 3,1)	1,1 (0,8; 2,5)
Stężenie trójglicerydów, mediana (25., 75. percentyl) [mg/dl]		228 (149; 374)	556 (254; 2727)	374 (190; 1065)
Poziom HDL, średnia (SD) [mg/dl]		29 (11)	28 (8,3)	29 (9,4)
Poziom LDL, średnia (SD) [mg/dl]		74 (34)	115 (56)	96 (51)
Stężenie glukozy, średnia (SD) [mg/dl]		115 (43)	210 (78)	176 (81)
Poziom C-peptydów, mediana (25., 75. percentyl) [ng/ml)		7,0 (5,5; 8,9)	4,4 (2,8; 6,2)	5,7 (3,3; 7,3)
Poziom HbA1c, średnia (SD) [%]		6,1 (1,5)	9,6 (1,9)	8,3 (2,4)
Stężenie AlAT, mediana (25., 75. percentyl) [U/l]		90 (47; 225)	65 (39; 102)	73 (45; 126)
Stężenie AspAT, mediana (25., 75. percentyl) [U/l]		64 (39; 126)	52 (28; 69)	51 (29; 90)
INTERWENCJA				
Interwencja badana: metreleptynę podawano w domu we wstrzyknięciu podskórnym raz lub dwa razy na dobę w dawce od 0,04 do 0,19 mg/kg/d przy uwzględnieniu masy ciała, wieku i płci. Dawki zwiększano na podstawie odpowiedzi chorego; **Leczenie wspomagające:** w pierwszym roku stosowania metreleptyny nie zwiększano dawek jednocześnie podawanego leczenia wspomagającego ani nie rozpoczynano przyjmowania nowych leków, chociaż dawki można było zmniejszyć lub odstawić leki. Po 1 roku zmiany w stosowanych jednocześnie lekach były dozwolone według uznania lekarza prowadzącego; **Interwencja kontrolna:** n/d.				

Brown 2017 (Brown 2017)
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • HbA1c; • stężenie trójglicerydów; • FPG; • stężenie cholesterolu; • parametry dotyczące funkcjonowania wątroby; • przerwanie stosowania leczenia wspomagającego; • zmiany dotyczące wzrostu i dojrzałości; • profil bezpieczeństwa. **Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:** • brak.

7.8.5. Badanie *Cook 2021a*

Cook 2021a (Cook 2021a)
METODYKA
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe wieloośrodkowe; **Analiza porównawcza obejmująca:** • **chorych z GLD i PLD, którzy otrzymywali MET na podstawie danych uzyskanych z dokumentacji medycznej 105 chorych włączonych do jednoramiennego badania składającego się z etapu pilotażowego (*NIH 991265*) i etapu głównego (*NIH 20010769*) przeprowadzonego w *US National Institutes of Health* od 2000 do 2014 roku oraz z dokumentacji 7 innych chorych, którzy spełnili kryteria kwalifikacji do obu badań, ale zostali włączeni do nierandomizowanego badania grup równoległych w celu oceny krótkoterminowych skutków przyjmowania lub odstawienia metreleptyny (*NCT01778556*);** • **chorych z GLD i PLD, którzy nigdy nie otrzymywali MET z badania naturalnego przebiegu lipodystrofii opartego na dokumentacji medycznej 230 chorych;** **Skala NOS:** Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: *** **Opis utraty chorych z badania:** z grupy leczonej MET przed dopasowaniem zostało wykluczonych ze 9 (8,0) z 112 chorych względu na brak kluczowych danych. W grupie nieleczonej MET dane dostępne były dla wszystkich 230 chorych; **Klasyfikacja AOTMiT:** IIID; **Sponsor:** the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases i the Lipodystophy Fund at the University of Michigan; **Liczba ośrodków**: ośrodek w Stanach Zjednoczonych (grupa chorych leczonych MET) oraz ośrodki w Brazylii, Turcji, Stanach Zjednoczonych (grupa kontrolna); **Okres obserwacji:** dane z dokumentacji medycznej pozyskiwano w okresie 2017-2018 r.; **Analiza statystyczna:** <u>gromadzenie danych</u> Dane z dokumentacji medycznej chorych leczonych MET zostały zgromadzone przy użyciu przygotowanego formularza, dane z dokumentacji medycznej chorych nieleczonych wcześniej MET zostały zgromadzone z wykorzystaniem internetowych formularzy opisów przypadków. Ekstrakcja danych koncentrowała się na nieprawidłowościach związanych z powikłaniami metabolicznymi wynikającymi z LD (np. insulinooporność, cukrzyca, dyslipidemia, stłuszczenie wątroby). Dane demograficzne chorych i charakterystyka kliniczna uzyskana z dokumentacji medycznej obejmowała wiek w momencie rozpoczęcia obserwacji, wiek w momencie wystąpienia pierwszych objawów, płeć, rozpoznanie LD (GLD lub PLD), poziom trójglicerydów, podwyższony poziom HbA1c (zdefiniowany jako ≥ 6,5%), epizody zapalenie trzustki oraz obecność lub brak nieprawidłowości w funkcjonowaniu serca, wątroby i nerek. <u>dopasowanie chorych leczonych i wcześniej nieleczonych metreleptyną</u> Dopasowanie chorych leczonych i nieleczonych wcześniej MET, uwzględniało prawdopodobieństwo, że w badaniach klinicznych MET uczestniczyli chorzy z cięższą lub bardziej zaawansowaną postacią LD niż w badaniach naturalnego przebiegu LD ze względu na zastosowane kryteria włączenia do badań klinicznych. Ponadto dane wyodrębnione z dokumentacji medycznej chorych nieleczonych wcześniej MET zawierały istotne zdarzenia kliniczne od urodzenia, podczas gdy dane wyodrębnione z dokumentacji chorych leczonych MET obejmowały głównie zdarzenia kliniczne od początku włączenia do badania (a nie od daty wystąpienia pierwszych objawów lub rozpoznania). Chorzy biorący udział w badaniach oceniających terapię MET przeszli szereg badań, które mogą wykraczać poza rutynową praktykę kliniczną, takich jak biopsje wątroby lub echokardiogramy wykonywane na potrzeby badania klinicznego. Dopasowanie chorych wymagało uwzględnienia potencjalnie istotnych różnic demograficznych i klinicznych między kohortami, a także określenia

Cook 2021a (Cook 2021a)
momentu w ciągu życia chorego nieleczonego wcześniej MET, który odpowiadał optymalnemu dopasowaniu do każdego chorego leczonego MET w momencie rozpoczęcia leczenia. Dopasowywano każdego chorego leczonego MET na początku leczenia do unikalnego chorego nieleczonego MET w określonym dniu indeksowym w ich historii obserwacji, gdzie ci dwaj chorzy mają najbardziej podobne wyniki. Cechami użytymi w dopasowywaniu były: wiek, płeć, rozpoznanie LD (GLD lub PLD), liczba narządów (serce, wątroba, nerki) z zaobserwowaną nieprawidłowością oraz podwyższony poziom HbA1c (≥6,5%). Te cechy zostały wybrane ze względu na ich wpływ na śmiertelności. Aby ustalić optymalne dopasowanie, charakterystykę każdego chorego nieleczonego MET we wszystkich potencjalnych datach porównano z charakterystyką chorych leczonych MET. Do oszacowania wielkości różnic między każdym chorym leczonym a potencjalnym nieleczonym we wszystkich datach oceny, zastosowano odległość Mahalanobisa, gdzie mniejsza odległość oznacza bliższe dopasowanie rozważanych cech demograficznych i klinicznych. Parowanie z najniższą obliczoną odległością Mahalanobisa było wybierane jako optymalne dopasowanie. Po ustaleniu dopasowania, każdą parę chorych obserwowano do daty poboru danych, utraty z okresu obserwacji lub zgonu. W specyfikacji wyjściowej każdy chory nieleczony MET mógł służyć jako dopasowanie do tylko jednego chorego leczonego. Ograniczenie to miało zapobiegać nadmiernemu wpływowi pojedynczego chorego na późniejsze wyniki. Chorzy musieli być również dokładnie dopasowani względem rozpoznania typu LD, aby kontrolować różnice w przeżywalności między chorymi z różnymi typami LD. Aby kontrolować różnice w częstościach zdarzeń spowodowanych niewystarczającym okresem obserwacji, chorzy nieleczeni musieli mieć ≥6 miesięcy obserwacji po wybranej dacie indeksowania, w której uznano, że są najbardziej podobni do chorych leczonych. Ponieważ proces dopasowywania był przeprowadzany sekwencyjnie, na wyniki dopasowywania mogła mieć wpływ kolejność, w jakiej chorzy leczeni zostali wybrani do dopasowania. W związku z tym dopasowywanie przeprowadzono w 1 000 powtórzeniach z kolejnością dopasowywania każdorazowo randomizowaną dla chorych leczonych. Dla każdego otrzymanego zestawu dopasowanych kohort w ciągu 1 000 powtórzeniach obliczono sumę odległości Mahalanobisa między każdym chorym leczonym i dopasowanym chorym nieleczonym MET. Do dalszych analiz wybrano zestaw chorych, w którym minimalizowano sumę odległości Mahalanobisa dla uwzględnionych par chorych w 1 000 powtórzeniach. analiza statystyczna Pierwotna analiza oceniała wyniki w kohortach chorych leczonych MET i dopasowanych nieleczonych chorych. Przeprowadzono również analizę podgrup chorych z GLD z każdej kohorcie. Charakterystykę demograficzną i kliniczną w dniu rozpoczęcia leczenia u chorych w kohorcie leczonej MET oraz w dniu oceny u chorych z kohorty nieleczonych MET przedstawiono jako średnie dla zmiennych ciągłych oraz jako częstości lub proporcje dla zmiennych kategorycznych. Średni wpływ leczenia MET na śmiertelność oszacowano, porównując wynik między kohortami. Analiza dotycząca przeżycia z wykorzystaniem statystyki Kaplana-Meiera została wykorzystana do oszacowania średniego czasu od rozpoczęcia leczenia u chorych leczonych MET oraz od daty indeksowania u dopasowanych nieleczonych chorych do zgonu. Przeprowadzono test log-rank w celu porównania czasu do zgonu między dwiema kohortami. Do oszacowania różnic w ryzyku wystąpienia zgonu między dwiema kohortami jako HR oraz do modelowania prawdopodobieństwa przeżycia w czasie wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Coxa. Zmienne kontrolne dla oszacowania ryzyka zgonu obejmowały stan leczenia, rozpoznanie LD (GLD lub PLD), rok urodzenia, poziomy trójglicerydów, HbA1c ≥6,5%, ≥1 epizod zapalenia trzustki oraz obecność obserwowanych nieprawidłowości w funkcjonowaniu serca lub nerek. Obecność nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby nie została uwzględniona jako zmienna kontrolna ze względu na ograniczoną moc predykcyjną (prawie każdy chory w obu kohortach wykazywał nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby) oraz aby uniknąć nadmiernego dopasowania. Wartości zmiennych kontrolnych oparto na datach rozpoczęcia leczenia lub obserwacji; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d

Cook 2021a (Cook 2021a)			
POPULACJA			
Chorzy leczeni MET **Kryteria włączenia:** • klinicznie istotna LD niezwiązana z HIV; • niskie stężenie leptyny; • cukrzyca; • podwyższony poziom insuliny i/lub podwyższony poziom trójglicerydów; • dane od chorych leczonych MET od daty włączenia do badania do zgonu lub cenzurowania; **Kryteria wykluczenia:** • w przypadku braku w dokumentacji medycznej kluczowych danych lub trudności w ich interpretacji, badacz przeprowadzał z chorym indywidualny wywiad w celu uzupełnienia danych. Jeżeli po wywiadzie kluczowych danych nadal brakowało chorego wykluczono z badania; • wykluczono chorych z brakującymi danymi dotyczącymi nieprawidłowości w funkcjonowaniu serca, wątroby lub nerek; Chorzy nieleczeni MET **Kryteria włączenia:** • rozpoznanie GLD lub PLD niezwiązane z HIV przed 1 stycznia 2015 r.; • co najmniej roczna obserwacja po dacie rozpoznania LD; **Kryteria wykluczenia:** • z badania wykluczono chorych, którzy otrzymywali MET w dowolnym momencie w okresie obserwacji badania. Okres obserwacji zdefiniowano jako okres od urodzenia do daty pobrania danych, utraty z okresu obserwacji lub zgonu; • wykluczono chorych z brakującymi danymi dotyczącymi nieprawidłowości w funkcjonowaniu serca, wątroby lub nerek.			
Dane demograficzne – ogółem (chorzy po przeprowadzonym dopasowaniu)			
Parametr		**Kohorta leczona MET**	**Kohorta nieleczona MET**
Liczba chorych		103	103
Wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy, średnia (SD) [lata]		13,8 (11,5)	15,0 (14)
Wiek na początku leczenia lub w dniu indeksowania, średnia (SD) [lata]		24,7 (15,7)	25,3 (17,1)
Liczba mężczyzn*, n (%)		16 (15,5)	22 (21,4)
Rozpoznanie GLD*, n (%)		62 (60,2)	62 (60,2)
Podtyp GLD/PLD*,, n (%)**	**AGL**	13 (12,6)	4 (3,9)
	CGL***	44 (42,7)	57 (55,3)
	Uogólniona LD progeroidalna	5 (4,9)	1 (1,0)
	APL	3 (2,9)	3 (2,9)
	FPL^	38 (36,9)	38 (36,9)
Podwyższone HbA1c (≥ 6,5%)*, n (%)		81 (78,6)	62 (60,2)
Poziom trójglicerydów, średnia (SD) [mg/dl]**		1 304 (2 180)	486 (592)
Doświadczenie ≥1 epizodu zapalenia trzustki*,, n (%)**		42 (40,8)	11 (10,7)
Liczba narządów (serce, wątroba, nerki) nieprawidłowościami w funkcjonowaniu, średnia (SD)		2,049 (0,797)	1,650 (0,871)

Cook 2021a (Cook 2021a)			
Narządy, w których zaobserwowano nieprawidłowości*, n (%)	serce	48 (46,6)	30 (29,1)
	wątroba	95 (92,2)	86 (83,5)
	nerki	68 (66,0)	54 (52,4)
Chorzy z dokumentacją poziomu trójglicerydów^^, n (%)		102 (99,0)	82 (79,6)
Chorzy z dokumentacją poziomu HbA1c^^, n (%)		103 (100,0)	77 (74,8)
Dane demograficzne – kohorta GLD (chorzy po przeprowadzonym dopasowaniu)			
Parametr		**Kohorta leczona MET**	**Kohorta nieleczona MET**
Liczba chorych		62	62
Wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy, średnia (SD) [lata]		9,0 (7,3)	9,8 (12,5)
Wiek na początku leczenia lub w dniu indeksowania, średnia (SD) [lata]		17,7 (11,7)	16,9 (14,3)
Liczba mężczyzn*, n (%)		14 (22,6)	20 (32,3)
Podtyp GLD*,**, n (%)	AGL	13 (21,0)	4 (6,5)
	CGL	44 (71,0)	57 (91,9)
	Uogólniona LD progeroidalna	5 (8,1)	1 (1,6)
Podtyp PLD*,**, n (%)	APL	n/d	n/d
	FPL	n/d	n/d
Podwyższone HbA1c (≥ 6,5%)*, n (%)		49 (79,0)	30 (48,4)
Poziom trójglicerydów**, średnia (SD) [mg/dl]		1 354 (2 260)	473 (687)
Doświadczenie ≥1 epizodu zapalenia trzustki*,**, n (%)		21 (33,9)	4 (6,5)
Liczba narządów (serce, wątroba, nerki) z zaobserwowanymi nieprawidłowościami, średnia (SD)		2,177 (0,859)	1,516 (0,971)
Narządy, w których zaobserwowano nieprawidłowości*, n (%)	serce	35 (56,5)	15 (24,2)
	wątroba	56 (90,3)	48 (77,4)
	nerki	44 (71,0)	31 (50,0)
Chorzy z dokumentacją poziomu trójglicerydów^^, n (%)		61 (98,4)	46 (74,2)
Chorzy z dokumentacją poziomu HbA1c^^, n (%)		62 (100,0)	42 (67,7)
Dane demograficzne – kohorta PLD (chorzy po przeprowadzonym dopasowaniu)			
Parametr		**Kohorta leczona MET**	**Kohorta nieleczona MET**
Liczba chorych		41	41
Wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy, średnia (SD) [lata]		20,7 (12,9)	22,7 (12,5)
Wiek na początku leczenia lub w dniu indeksowania, średnia (SD) [lata]		35,2 (15,2)	38,0 (12,6)

Cook 2021a (Cook 2021a)			
Liczba mężczyzn*, n (%)		2 (4,9)	2 (4,9)
Podtyp GL*,, n (%)**	**AGL**	n/d	n/d
	CGL	n/d	n/d
	Uogólniona LD progeroidalna	n/d	n/d
Podtyp PLD*,, n (%)**	**APL**	3 (7,3)	3 (7,3)
	FPL	38 (92,7)	38 (92,7)
Podwyższone HbA1c (≥ 6,5%)*, n (%)		32 (78,0)	32 (78,0)
Poziom trójglicerydów, średnia (SD) [mg/dl]**		1 230 (2 090)	503 (452)
Doświadczenie ≥1 epizodu zapalenia trzustki*,, n (%)**		21 (51,2)	7 (17,1)
Liczba narządów (serce, wątroba, nerki) z zaobserwowanymi nieprawidłowościami, średnia (SD)		1,854 (0,654)	1,854 (0,654)
Narządy, w których zaobserwowano nieprawidłowości*, n (%)	**serce**	13 (31,7)	15 (36,6)
	wątroba	39 (95,1)	38 (92,7)
	nerki	24 (58,5)	23 (56,1)
Chorzy z dokumentacją poziomu trójglicerydów^^, n (%)		41 (100,0)	36 (87,8)
Chorzy z dokumentacją poziomu HbA1c^^, n (%)		41 (100,0)	35 (85,4)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: metreleptyna+BSC **Interwencja kontrolna:** BSC; **Leczenie wspomagające:** dozwolone było stosowanie leków związanych z chorobami towarzyszącymi LD. W momencie rozpoczęcie stosowania MET: • 80 (77,7%) stosowało egzogenną insulinę w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub w monoterapii; • 12 (11,7%) chorych stosowało doustne leki przeciwcukrzycowe w monoterapii; • 62 (60,2%) chorych stosowało leki hipolipemizujące; Wśród chorych nieleczonych MET dane dotyczące stosowanego leczenia wspomagającego dostępne były tylko dla 89 (38,7%) z 230 chorych. Dane były więc niewystraczające, aby przeprowadzić dalsze analizy.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • czas do wystąpienia zgonu oszacowany metodą Kaplan-Meiera; • ryzyko zgonu oszacowane za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a. **Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:** • brak.			

*na podstawie odsetka podanego w publikacji
**podtypy GL/PL, poziomy trójglicerydów i obecność zapalenia trzustki nie były stosowane jako parametry dopasowujące dla kohorty chorych nieleczonych metreleptyną
***najczęściej obserwowano chorych z mutacjami w *AGPAT2* (n=26 w kohorcie leczonej MET; n=22 w dopasowanej kohorcie nieleczonej MET), następnie z mutacjami w *BSCL2* (n=15 w kohorcie leczonej MET; n=15 w dopasowanej kohorcie nieleczonej MET). W grupie leczonej MET było również 2 chorych z CGL, którzy mieli inne mutacje i 1 chory z CGL, u którego brakowało danych genetycznych lub nie można było potwierdzić mutacji. Dopasowana kohorta nieleczona wcześniej MET miała również po 2

chorych z mutacjami *PTRF4* oraz CGL z innymi mutacjami oraz 16 chorych z CGL, u których brakowało danych genetycznych lub nie można było potwierdzić mutacji

^najczęściej obserwowano chorych z mutacjami w *LMNA* (n=20 w kohorcie leczonej MET; n=25 w dopasowanej kohorcie nieleczonej MET), następnie z mutacjami w *PPARG* (n=8 w kohorcie leczonej MET; n=3 w dopasowanej kohorcie nieleczonej MET). W grupie leczonej MET odnotowano 1 chorego z FPLD z mutacją *PCYT1A* i 9 chorych z FPLD, u których brakowało danych genetycznych lub nie można było potwierdzić mutacji. W dopasowanej kohorcie nieleczonej MET odnotowano 3 chorych z FPLD typu Köbberlinga; 5 chorych z FPLD, którzy mieli inne mutacje i 2 chorych z FPLD, u których brakowało danych genetycznych lub nie można było potwierdzić mutacji

^^obejmuje tylko chorych, u których pomiary laboratoryjne wykonano w dniu lub po dacie indeksowania

7.8.6. Badanie *Javor 2005*

Javor 2005 (Javor 2005)		
METODYKA		
Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, długookresowe, otwarte **Przydział chorych do grupy:** oceniano kolejno 27 chorych, z czego do badania włączono 20 chorych z uogólnioną lipodystrofią wrodzoną lub nabytą spełniających kryteria włączenia; **Skala NICE:** 6/8 (brak kryteriów wykluczenia, badanie prowadzone w 1 ośrodku); **Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono 5 (25,0%) z 20 chorych: w tym 3 (20,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (6,7%) chorym z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich oraz zabiegów chirurgicznych uniemożliwiających dalszy udział w badaniu; **Klasyfikacja AOTMiT:** IID; **Sponsor:** b/d; **Liczba ośrodków**: 1 (*Clinical Center of the National Institutes of Health*); **Okres obserwacji:** 12 miesięcy; **Analiza statystyczna:** wartości wyrażono jako średnie ± SE. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę ANOVA dla powtarzanych pomiarów. Jeśli dane dla któregokolwiek z parametrów nie miały rozkładu normalnego, przed analizą wykonywano transformację logarytmiczną z podstawą równą 10. Gdy było to możliwe stosowano sparowany test t-studenta. Za statystycznie istotną przyjęto wartość p <0,05; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: • rozpoznanie wrodzonej lub nabytej uogólnionej lipodystrofii; • hipoleptynemia (mężczyźni <4 ng/ml, kobiety <5 ng/ml); • nieprawidłowości metaboliczne, takie jak hipertrójglicerydemia (>200 mg/dl), hiperinsulinemia (>30 µj./ml), cukrzyca; • zdolność do przestrzegania schematu leczenia i protokołu badania; • świadoma zgoda chorego lub opiekuna prawnego; **Kryteria wykluczenia:** • b/d.		
Dane demograficzne		
Parametr		**Grupa badana**
Liczba chorych		15
Średnia wieku (SE) [lata]		23 (3)
Liczba mężczyzn (%)		2 (13,3)
Typ LD, n (%)	**AGL**	4 (26,7)
	CGL	11 (73,3)
Stężenie leptyny w surowicy*, średnia (SE) [ng/ml]		1,6 (0,2)
Masa ciała, średnia (SE) [kg]		61,8 (3,6)
BMI, średnia (SE) [kg/m^2]		21,5 (0,9)
Tkanka tłuszczowa, średnia (SE) [%]**		7,9 (0,5)
Spoczynkowy wydatek energetyczny, średnia (SE) [kcal/dzień]		1 929 (86)
Poziom glukozy na czczo, średnia (SE) [mg/dl]		205 (19)

Javor 2005 (Javor 2005)	
HbA1c, średnia (SE) [%]	9,0 (0,4)
TG, średnia (SE) [mg/dl]	1 380 (500)
HDL, średnia (SE) [mg/dl]	31 (3)
LDL, średnia (SE) [mg/dl]	139 (16)
Całkowity cholesterol, średnia (SE) [mg/dl]	284 (40)
Hormon wzrostu, średnia (SE) [ng/ml]	0,6 (0,1)
IGF-1, średnia (SE) [ng/ml]	171 (31)
TSH, średnia (SE) [µj.m./ml]	1,36 (0,28)
Wolna tyroksyna, średnia (SE) [ng/dl]	1,0 (0,0)
Białko C-reaktywne, średnia (SE) [mg/dl]	0,81 (0,23)
Objętość wątroby, średnia (SE) [cm^3]	3 663 (326)
INTERWENCJA	
Interwencja badana: MET podawana samodzielnie przez chorych w podskórnej iniekcji dwa razy dziennie. Dawkę zwiększano w czasie pierwszych 2 miesięcy leczenia do momentu osiągnięcia pełnej dawki. Standardowa dawka wynosiła 0,06-0,08 mg/kg/dobę dla kobiet i 0,04 mg/kg/dobę dla mężczyzn. Chorzy byli oceniani w *Clinical Center of the National Institutes of Health* na początku badania i co 4 miesiące przez 1 rok; **Leczenie wspomagające:** na początku badania chorzy otrzymywali intensywne konwencjonalne leczenie cukrzycy i dyslipidemii. Dawki leków były następnie zmniejszane lub całkowicie odstawiane, jeśli było to wskazane.	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • HbA1c; • stężenie trójglicerydów; • FPG; • stężenie cholesterolu; • objętość wątroby; • stężenie insuliny; • parametry dotyczące masy i składu ciała; • stężenie hormonów; • przerwanie stosowania leczenia wspomagającego; • profil bezpieczeństwa. **Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:** • brak.	

*prawidłowy zakres leptyny na czczo, średnia (SE): mężczyźni: 3,8 (1,8) ng/ml; kobiety: 7,4 (3,7) ng/ml
**poprzednie raporty dotyczące 6 chorych wykazują wyższe wartości procentowej zawartości tkanki tłuszczowej z powodu błędu zapisu w dwóch poprzednich badaniac

7.8.7. Badanie *Javor 2005a*

Javor 2005a (Javor 2005a)		
METODYKA		
Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte **Przydział chorych do grupy:** oceniano kolejno 26 chorych z ciężkimi postaciami lipodystrofii, kryteria włączenia spełniło 20 chorych, z czego do analizy włączono 10 chorych, u których wykonano biopsję wątroby przed i po terapii MET; **Skala NICE:** 6/8 (brak kryteriów wykluczenia, badanie prowadzone w jednym ośrodku); **Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono łącznie 10 (50,0%) z 20 chorych spełniających kryteria włączenia: • 2 (10%) chorych nie wyraziło zgody na wykonanie biopsji; • 6 (30%) chorych w wieku <18 lat z prawidłowymi parametrami wątrobowymi nie zostało poddanych biopsji; • 2 (10%) chorych z AGL zostało wykluczonych z powodu wyników biopsji wykazujących na zmiany spowodowane autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, które uważa się za niezwiązane ze stłuszczeniem wątroby; **Klasyfikacja AOTMiT:** IID; **Sponsor:** b/d; **Liczba ośrodków**: 1; **Okres obserwacji:** 6,6 miesięcy (średnia); **Analiza statystyczna:** wartości wyrażono jako średnie ± SE. W stosownych przypadkach do porównania średnich wyjściowych ze średnimi po terapii MET zastosowano sparowany test t-studenta. Gdy nie osiągnięto rozkładu normalnego danych, stosowano test rangowanych znaków Wilcoxona. Do obliczenia współczynników korelacji pomiędzy wybranymi zmiennymi wykorzystano korelację rang Spearmana. Za statystycznie istotne uznano p <0,05; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: • rozpoznanie ciężkich postaci LD (CGL, AGL, FPLD); • hipoleptynemia (mężczyźni <4 ng/ml, kobiety <5 ng/ml); • nieprawidłowości metaboliczne, tj.: hipertrójglicerydemia lub cukrzyca typu 2; • zdolność do przestrzegania protokołu badania; • wyniki sparowanych biopsji wątroby przed i po rozpoczęciu MET; • świadoma zgoda chorego lub jego opiekuna prawnego; **Kryteria wykluczenia:** • b/d.		
Dane demograficzne		
Parametr		**Grupa badana**
Liczba chorych		10
Średnia wieku (SE) [lata]		40 (5)
Liczba mężczyzn (%)		2 (20,0)
Typ lipodystrofii, n (%)	**AGL**	4 (40,0)
	CGL	4 (40,0)
	FPLD	2 (20,0)
Stężenie leptyny w surowicy, średnia (SE) [ng/dl]		1,4 (0,3)

Javor 2005a (Javor 2005a)		
TG, średnia (SE) [mg/dl]		1 206 (590)
Insulina na czczo, średnia (SE) [µj.m./ml]		46,4 (13,0)
FPG, średnia (SE) [mg/dl]		220 (27)
HbA1c, średnia (SE) [%]		8,5 (0,3)
AlAT, średnia (SE) [j./l]		54 (13)
AspAT, średnia (SE) [j./l]		47 (11)
Objętość wątroby, średnia (SE) [cm3]		3 209 (348)
Tkanka tłuszczowa wątroby na podstawie MRI, średnia (SE) [%]		31 (7)
Obecność NASH*, n (%)		8 (80,0)
Zmiany histologiczne, średnia (SE)**	**aktywność NAFLD**	5,3 (0,8)
	zapalenie żyły wrotnej	1,4 (0,4)
	stopień zapalenia zrazików	2,1 (0,5)
	zwyrodnienie balonowate	1,5 (0,4)
	ciała Mallory'ego	0,6 (0,3)
	stopień stłuszczenia wątroby	1,7 (0,4)
	stopnień zwłóknienia wątroby	1,9 (0,4)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: MET była podawana samodzielnie przez chorych w postaci podskórnej iniekcji dwa razy na dobę; **Leczenie wspomagające:** dozwolone było stosowanie leków przeciwcukrzycowych i obniżających stężenie lipidów. W trakcie badania dawki leków były zmniejszane lub całkowicie odstawiane, jeśli było to wskazane.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • HbA1c; • stężenie trójglicerydów; • FPG; • parametry wątrobowe; • objętość wątroby; • parametry dotyczące funkcjonowania wątroby; • stężenie insuliny; • parametry dotyczące masy i składu ciała; • stężenie hormonów; **Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:** • brak.		

*obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji
**parametry były indywidualnie oceniane w skali od 0 do 4 z wyjątkiem „aktywności", która była łączną oceną zapalenia miąższu, urazu balonowego i stłuszczeni

7.8.8. Badanie *Lee 2019*

Lee 2019 (Lee 2019)	
METODYKA	
Prospektywne, jednoramienne, otwarte badanie obejmujące chorych uczestniczących w badaniu *991265/20010769* oraz w badaniu *NCT01778556*; **Przydział chorych do grupy:** chorzy z lipodystrofią uczestniczący w prospektywnych, otwartych badaniach interwencyjnych metreleptyny w *National Institutes of Health (NIH) Clinical Center* (badania *991265/20010769* i NCT01778556); **Skala NICE:** 6/8 (brak opisu utraty chorych z badania, badanie prowadzone w jednym ośrodku); **Opis utraty chorych z badania:** b/d; **Klasyfikacja AOTMiT:** brak możliwości zaklasyfikowania badania; **Sponsor:** *the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases;* **Liczba ośrodków**: 1; **Okres obserwacji:** 24 miesiące (zakres 18; 33 miesięcy); **Analiza statystyczna:** wyniki ciągłe przedstawiono jako średnia ± SD lub mediana (25., 75. percentyl), w oparciu o rozkład danych. Zmienne o rozkładzie innym niż normalny poddano transformacji logarytmicznej przed analizą. Aby porównać wyjściowe różnice między grupą GLD a PLD, dla zmiennych ciągłych zastosowano niesparowany test t lub test Manna-Whitneya, a dla zmiennych kategorycznych test χ^2. Wyjściowe różnice między grupami GLD i PLD dla wyników dotyczących białkomoczu, albuminurii, CrCl i eGFR dostosowano również z uwzględnieniem wyjściowego stosowania antagonistów układu renina-angiotensyna przy użyciu modeli mieszanych. Aby ocenić zmiany wewnątrzosobnicze każdego z wyników w okresie leczenia, zastosowano liniowy model mieszany dla każdego wyniku z wizytą (wyjściową i w 6., 12. i 24. miesiącu) jako głównym czynnikiem, aby uwzględnić korelację między wieloma obserwacjami u każdego chorego ze skorygowanymi wg Bonferroniego porównaniami *post-hoc* między poszczególnymi wizytami. Wszystkie analizy były testami dwustronnymi opartymi na poziomie istotności 0,05 **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: • rozpoznanie lipodystrofii niezwiązanej z HIV; • wiek ≥6 miesięcy; • stężenie leptyny <12 ng/ml u kobiet i <8 ng/ml u mężczyzn; • co najmniej jedna nieprawidłowość metaboliczna: cukrzyca (zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2007 roku), hiperinsulinemia na czczo (>30 µj./ml) lub hipertrójglicerydemia (>200 mg/dl); **Kryteria wykluczenia:** • b/d.	

Dane demograficzne – populacja ogólna		
Parametr		**Grupa badana**
Liczba chorych		115
Wiek, mediana (25., 75. percentyl) [lata]		18 (14; 35)
Liczba mężczyzn*, n (%)		20 (17,4)
Podtyp lipodystrofii, n (%)	**CGL**	48 (41,7)
	AGL	19 (16,5)
	FPL	42 (36,5)
	atypowa progeria	6 (5,2)
Chorzy z cukrzycą*, n (%)		92 (80,0)

Lee 2019 (Lee 2019)		
Czas trwania cukrzycy, mediana (25., 75. percentyl) [lata]		6,8 (3,3; 12)
Insulina na czczo, mediana (25., 75. percentyl) (µj./ml)		42 (21; 90)
HOMA-IR[27], mediana (25., 75. percentyl)		17,0 (7,5; 36,0)
Chorzy z nadciśnieniem*,**, n (%)		33 (29,0)
Chorzy stosujący ACEi/ARB*, n (%)		49 (43,0)
Stężenie leptyny, mediana (25., 75. percentyl) [ng/ml]		1,7 (0,97; 4,6)
Poziom HbA1c, średnia (SD) [%]		8,4 (2,3)
Poziom TG, mediana (25., 75. percentyl) [mg/dl]		432 (231; 1140)
Poziom cholesterolu LDL, mediana (25., 75. percentyl)		90 (66; 117)
Wydalanie glukozy z moczem, mediana (25., 75. percentyl) [g/24 godz.]		4,9 (0,39; 23)
Wydalanie albuminy z moczem [mg/24 godz.]	Ogółem, mediana (25., 75. percentyl)	83 (15; 554)
	Prawidłowe <30 mg/24 godz.*, n (%)	48 (41,6)
	Mikroalbuminuria, 30-300 mg/24 godz.*, n (%)	31 (26,9)
	Makroalbuminuria, >300 mg/24 godz.*, n (%)	36 (31,5)
Wydalanie białka z moczem [mg/24 godz.]	Ogółem, mediana (25., 75. percentyl)	293 (148; 1244)
	Podwyższone, >150 mg/24 godz.*, n (%)	86 (75,0)
	Zakres nerczycowy, >3,5 g/24 godz.*, n (%)	10 (8,7)
eGFR, [ml/min/1,73 m^2]	Ogółem, mediana (25., 75. percentyl)	129 (99; 155)
	Podwyższone, >130 ml/min/1,73 m*, n (%)	55 (47,8)
CrCl, [ml/min]	Ogółem, mediana (25., 75. percentyl)	141 (106; 209)
	Podwyższone, >130 ml/min*, n (%)	66 (57,9)

Dane demograficzne – populacje GLD i PLD		
Parametr	Populacja GLD	Populacja PLD
Liczba chorych	73	42

[27] ocena homeostazy insulinooporności (glukoza [mg/dl] x insulina [µj./ml]/405)

Lee 2019 (Lee 2019)			
Wiek, mediana (25., 75. percentyl) (lata)		16 (12; 21)	35 (19; 46)
Liczba mężczyzn*, n (%)		17 (23,3)	2 (4,8)
Podtyp lipodystrofii, n (%)	CGL	48 (65,8)	n/d
	AGL	19 (26,0)	n/d
	FPL	n/d	42 (100,0)
	atypowa progeria	6 (8,2)	n/d
Mutacja genu, n (%)	*AGPAT2*	29 (39,7)	n/d
	BSCL2	17 (23,3)	n/d
	LMNA	7 (9,6)	23 (54,8)
	PPAR-gamma	n/d	9 (21,4)
	PCYT1a	n/d	1 (2,4)
	Brak	19 (26,0)	n/d
	Nieznana	1 (1,4)	9 (21,4)
Chorzy z cukrzycą*, n (%)		57 (78,0)	35 (83,0)
Czas trwania cukrzycy, mediana (25., 75. percentyl) [lata]		4,5 (2,8; 9,4)	11 (4,7; 18)
FPG, mediana (25., 75. percentyl) [µj./ml]		53 (26; 104)	26 (13; 52)
HOMA-IR[28], mediana (25., 75. percentyl)		25,5 (12,0; 44,9)	8,9 (5,3; 17,5)
Chorzy z nadciśnieniem*,**, n (%)		23 (31,0)	11 (26,0)
Chorzy stosujący inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę/ blokry receptora angiotensyny (ACEi/ARB)*, n (%)		26 (36,0)	23 (55,0)
Stężenie leptyny, mediana (25., 75. percentyl) [ng/ml]		1,1 (0,80; 1,8)	6,2 (3,9; 9,4)
Poziom HbA1c, średnia (SD) [%]		8,6 (2,4)	8,1 (2,1)
Poziom TG, mediana (25., 75. percentyl) [mg/dl]		441 (229; 1187)	422 (233; 1007)
Poziom cholesterolu LDL, mediana (25., 75. percentyl)		90 (69; 115)	92 (65; 134)
Wydalanie glukozy z moczem, mediana (25., 75. percentyl) [g/24 godz.]		5,1 (0,77; 26)	4,0 (0,18; 15)
Wydalanie albuminy z moczem [mg/24 godz.]	Ogółem, mediana (25., 75. percentyl)	244 (31; 978)	18 (7,9; 79)
	Prawidłowe <30 mg/24 godz.*, n (%)	19 (25,5)	28 (67,7)
	Mikroalbuminuria, 30-300 mg/24 godz.*, n (%)	21 (29,1)	10 (23,5)

[28] ocena homeostazy insulinooporności (glukoza [mg/dl] x insulina [µj./ml]/405)

Lee 2019 (Lee 2019)			
	Makroalbuminuria, >300 mg/24 godz.*, n (%)	33 (45,4)	4 (8,8)
Wydalanie białka z moczem [mg/24 godz.]	**Ogółem, mediana (25., 75. percentyl)**	605 (198; 2250)	165 (119; 249)
	Podwyższone, >150 mg/24 godz.*, n (%)	60 (82,8)	26 (61,8)
	Zakres nerczycowy, >3,5 g/24 godz.*, n (%)	10 (13,8)	0 (0,0)
eGFR, [ml/min/1,73 m^2]	**Ogółem, mediana (25., 75. percentyl)**	143 (112; 169)	105 (85; 129)
	Podwyższone, >130 ml/min/1,73 m^2*, n (%)	47 (63,9)	8 (19,5)
CrCl, [ml/min]	**Ogółem, mediana (25., 75. percentyl)**	174 (115; 233)	111 (95; 163)
	Podwyższone, >130 ml/min*, n (%)	49 (66,7)	18 (42,9)
INTERWENCJA			
Chorych oceniano co 6 miesięcy przez pierwszy rok leczenia metreleptyną, a następnie co roku. **Interwencja badana:** metreleptynę podawano raz lub dwa razy dziennie, dawkowanie dostosowywano do masy ciała, płci i wieku. Dawki metreleptyny zwiększano na postawie odpowiedzi na leczenie według uznania lekarza prowadzącego; **Leczenie wspomagające:** przez pierwszy rok dawki leków przeciwcukrzycowych i obniżających stężenie lipidów były zmniejszane lub leki były odstawiane, jeśli było to klinicznie wskazane (np. w przypadku hipoglikemii). Po pierwszym roku stosowania metreleptyny dawki leków przeciwcukrzycowych i leków hipolipemizujących były zwiększane lub zmniejszane zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Zmiany w dawkach innych leków (np. antagonistach układu renina-angiotensyna) nie były ograniczone protokołem badania.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • HbA1c; • stężenie trójglicerydów; • FPG; • przerwanie stosowania leczenia wspomagającego; • parametry dotyczące funkcjonowania nerek; • profil bezpieczeństwa; **Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:** • brak.			

*obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji
**jeden chory z GLD w wieku <2 lat został wykluczony z oceny nadciśnienia tętniczego

7.8.9. Badanie *Mosbah 2022*

Mosbah 2022
METODYKA
Badanie kohortowe, obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe, RWE **Przydział chorych do grup:** badanie obejmowało wszystkich chorych z lipodystrofią, którzy rozpoczęli terapię MET we Francji w latach 2009-2020. Gromadzenie danych było koordynowane przez Krajowe Centrum Referencyjne PRISIS, Oddział Endokrynologii, Szpital Saint-Antoine w Paryżu. Dokumentację chorych przeglądano przy użyciu ustrukturyzowanych formularzy gromadzenia danych. Dokumentacja ta została włączona do krajowej bazy danych chorób rzadkich. Odsetek chorych z GLD lub PLD nie różnił się istotnie w zależności od czasu rozpoczęcia stosowania MET, tj. przed lub po 2018 r. **Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono 5 z 47chorych leczonych MET (wszyscy chorzy z grupy z GLD). Wśród tych chorych ostatni profil metaboliczny został zmierzony przed rocznym punktem leczenia: 3 (6,4%) chorych przerwało leczenie, gdyż uznali je za uciążliwe, w tym 2 chorych po 2,5 mies. i 1 chory po 4,1 mies. leczenia. W przypadku jednego chorego brakowało danych po 6 mies. leczenia oraz u jednego chorego metreleptynę odstawiono po 1 mies. leczenia z powodu reakcji alergicznej. Ponieważ zmiany poziomu HbA1c i TG podczas ostatniej oceny w trakcie leczenia MET nie różniły się znacząco od tych zebranych u chorych z GLD po 12 +/- 3 mies. leczenia MET, dane od tych pięciu chorych zostały włączone do grupy odpowiedzi krótkoterminowej. Liczba chorych przyjmujących metreleptynę podczas ostatniej wizyty w populacji ogółem, GLD i PLD, wynosiła odpowiednio: 36/47 (76,6%) chorych, 20/28 (71,4%) chorych i 16/19 (84,2%) chorych. **Skala NICE:** 6/8 (nie sprecyzowano kryteriów wyłączenia, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno); **Klasyfikacja AOTMiT:** IVA; **Sponsor:** francuskie Ministerstwo Solidarności i Zdrowia, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris i Uniwersytet Sorbona we Francji; **Liczba ośrodków:** b/d; **Okres obserwacji:** ≥15 miesięcy leczenia[29]; **Analiza statystyczna:** wyniki podano jako medianę i zakres międzykwartylowy (IQR; 25. percentyl; 75. percentyl) dla zmiennych ilościowych oraz jako liczbę i odsetek dla zmiennych jakościowych. Porównania między dwiema grupami przeprowadzono za pomocą niesparowanego testu Mann-Whitney U, a między więcej niż dwiema grupami za pomocą testu rang Wilcoxona. W przypadku zmiennych jakościowych zastosowano testy niezależności Chi-kwadrat. Analizy korelacji przeprowadzono przy użyciu nieparametrycznych testów Spearmana. Opisowe i porównawcze analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu GRAPHPAD PRISM (wersja 9.0 dla systemu Windows, GraphPad Software, San Diego, Kalifornia). Dwustronne wartości poziomu istotności statystycznej p≤0,05; **Podejście do testowania hipotezy**: n/d.
POPULACJA
Kryteria włączenia: • genetyczna lub nabyta częściowa lub uogólniona lipodystrofia; • brak zakażenia wirusem HIV; **Kryteria wykluczenia:** • b/d.

[29] dane kliniczne i metaboliczne chorych leczonych MET zebrano przed leczeniem, po 12 +/- 3 miesiącach leczenia (odpowiedź krótkoterminowa) i po ≥ 15 miesiącach leczenia (ostatnia wizyta terapii MET, odpowiedź długoterminowa)

Mosbah 2022					
DANE DEMOGRAFICZNE					
Parametr			**Wszyscy chorzy leczeni MET**	**GLD**	**PLD**
Liczba chorych			47	28	19
Mężczyźni, n (%)			12 (25,5)	11 (39,3)	1 (5,3)
Wiek, mediana (zakres) [lata]			29,3 (16,6; 47,6)	17,7 (14,4; 29,7)	44,8 (31,3; 51,0
Wiek w momencie postawienia diagnozy LD, mediana (zakres) [lata]			11,8 (1,8; 25,0)/ N=46	4,0 (0,0; 12,0)/ N=27	21,0 (16,0; 45,0)
Przyczyna LD	**Genetyczna, n (%)**		39 (83,0)	21 (75,0)	18 (94,7)
	Autoimmunologiczna, n (%)		3 (6,4)	3 (10,7)	b/d
	Nieznana, n (%)		5 (10,6)	4 (14,3)	1 (5,3)
Dane antropometryczne	**Masa ciała chorych w wieku <18 r.ż. (Z-score), mediana (zakres)**		0,8 (-0,4; 1,1)/ N=15	0,8 (–0,4; 1,1)/ N=15	b/d
	BMI chorych >18 roku życia, mediana (zakres) [kg/m^2]		23,8 (21,2; 25,7)/ N=32	21,1 (19,3; 23,1)/ N=13	24,8 (23,1; 26,0)
	Tkanka tłuszczowa, mediana (zakres) [%]		15,2 (9,8; 21,4)/ N=34	10,1 (7,4; 12,3)/ N=18	17,9 (16,0; 22,5)
Cechy metaboliczne	**Stężenie leptyny w surowicy przed leczeniem, mediana (zakres) [ng/ml]**		3,2 (1,0; 4,9)/ N=42	1,7 (0,4; 3,3)/ N=24	4,1 (3,4; 5,7)/ N=18)
	Cukrzyca, n (%)		44 (93,6)	25 (89,3)	19 (100,0)
	Nadciśnienie, n (%)		25 (53,2)	13 (46,4)	12 (63,2)
	Dyslipidemia, n (%)		41 (87,2)	23 (82,1)	18 (94,7)
	Wiek w momencie rozpoznania cukrzycy, mediana (zakres) [lata]		17,5 (11,6; 24,5)/ N=44	13,0 (9,0; 20,0)/ N=25	21,0 (16,0; 37,0)
Leczenie insuliną	**Cukrzyca, n (%)**		29 (65,9)/ N=44	17 (68,0)/ N=25	12 (63,2)
	Dzienna dawka insuliny, mediana (zakres) [U/kg]		2,0 (0,9; 3,5)/ N=28	1,3 (0,8; 3,5)/ N=16	2,7 (1,1; 3,7)/ N=12
	HbA1c na początku stosowania MET	**Mediana (zakres) [%]**	8,1 (7,1; 9,9)	8,4 (6,5; 9,9)	7,7 (7,1; 9,1)
		Mediana (zakres) [mmol/mol]	65 (54; 85)	68 (48; 85)	61 (54; 76)
Lipidy	**Stosowanie leków hipolipemizujących, n (%)**		28 (59,6)	10 (35,7)	18 (94,7)
	Cholesterol całkowity, mediana (zakres) [mmol/L]		4,6 (3,9; 5,7)/ N=46	4,6 (3,9; 4,9)	4,6 (3,9; 6,5)/ N=18
	Trójglicerydy w surowicy, mediana (zakres) [mmol/L]		3,6 (1,8; 9,6)	3,6 (1,7; 8,5)	3,3 (1,9; 9,9)

Mosbah 2022				
	Cholesterol LDL, mediana (zakres) [mmol/L]	2,3 (1,8; 2,8)/ N=29	2,3 (1,5; 3,1)/ N=17	2,3 (1,8; 2,8)/ N=12
	Cholesterol HDL, mediana (zakres) [mmol/L]	0,8 (0,5; 1,0)/ N=46	0,8 (0,5; 1,0)	0,8 (0,5; 0,8)/ N=18
Enzymy wątrobowe	**AspAT[30], mediana (zakres) [IU/L]**	31,0 (24,0; 44,0)/ N=43	31,0 (24,5; 49,5)/ N=25	30,5 (20,8; 39,5)/ N=18
	AlAT[31], mediana (zakres) [IU/L]	42,0 (24,8; 66,0)/ N=46	57,0 (24,0; 81,0)/ N=27	39,0 (25,0; 59,0)
	GGT[32]l mediana (zakres) [IU/L]	45,0 (29,0; 72,0)/ N=43	42,5 (27,5; 65,8)/ N=24	61,0 (32,0; 84,0)
Parametry nerkowe	**Kreatynina w surowicy, mediana (zakres) [µmol/L]**	55,5 (45,0; 68,3)/ N=44	48,0 (35,0; 61,5)/ N=25	64.0 (54,0; 70,0)
	Albuminuria, mediana (zakres) [mg/L]	21,3 (7,9; 277,3)/ N=40	72,5 (13,3; 488,0)/ N=22	11,5 (4,0; 69,1)/ N=18

INTERWENCJA

Interwencja badana: MET podawana codziennie w postaci wstrzyknięcia podskórnego, dawkę dostosowywano na podstawie odpowiedzi i tolerancji chorych zgodnie z zaleceniami.

Mediana (zakres) czasu trwania leczenia MET w populacji ogółem, GLD i PLD, wynosiła odpowiednio: 31,7 mies. (14,2; 76,0), GLD 27,1 mies. (9,1; 69,8) i PLD 53,8 mies. (18,5; 85,0).

Mediana (zakres) ostatniej dziennej dawki MET w populacji ogółem, GLD i PLD, wynosiła odpowiednio: 0,09 mg/kg/dobę (0,06; 0,14), GLD 0,09 mg/kg/dobę (0,06; 0,12) i PLD 0,13 mg/kg/dobę (0,09; 0,16).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- HbA1c;
- stężenie trójglicerydów;
- stężenie cholesterolu;
- BMI;
- *Z-score* wagi względem wieku;
- zastosowanie leczenia wspomagającego;
- parametry dotyczące funkcjonowania nerek;
- parametry dotyczące funkcjonowania wątroby;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dla podgrupy chorych, którzy zmienili leczenie MET na GLP-1 (n=7).

[30] Wartość prawidłowa: 6-35
[31] Wartość prawidłowa: 8-43
[32] Wartość prawidłowa: 6-45

7.8.10. Badanie *Safar Zadeh 2013*

Safar Zadeh 2013 (Safar Zadeh 2013, NCT00677313)		
METODYKA		
Badanie eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte **Przydział chorych do grupy:** chorzy z wrodzoną uogólnioną lipodystrofią, rodzinną częściową lipodystrofią i nabytą uogólnioną lipodystrofią z hipoleptynemią i nieprawidłowościami metabolicznymi. Chorzy byli rekrutowani na całym świecie, a kohorta w tym badaniu obejmowała chorych z Ameryki Północnej i Południowej, pięciu krajów europejskich oraz z Bliskiego Wschodu; **Skala NICE:** 6/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak informacji, że chorych włączano kolejno); **Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono 23 (46,0%) spośród 50 chorych, w tym: • 4 (17,4%) z powodu wykazania w biopsjach autoimmunologicznego zapalenia wątroby; • 19 (82,6%) z powodu braku wykonania biopsji kontrolnej: u 7 (30,4%) chorych istniały problemy logistyczne związane z wykonaniem biopsji wątroby, 5 (21,7%) chorych przeszło niedawno biopsję, 3 (13,0%) chorych miało wyjściową zaawansowaną marskość wątroby, 3 (13,0%) chorych nie stosowało się do zaleceń lekarskich, 1 (4,3%) chory odmówił przeprowadzenia biopsji; **Klasyfikacja AOTMiT:** IID; **Sponsor:** the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases i the National Cancer Institute; **Liczba ośrodków**: 1 (Stany Zjednoczone, chorzy pochodzili z Ameryki Północnej i Południowej, pięciu krajów europejskich oraz Biskiego Wschodu); **Okres obserwacji:** średni okres obserwacji wynosił 25,8 miesiąca (mediana 15 miesięcy; zakres: 4-68 mies.) **Analiza statystyczna:** w stosownych przypadkach stosowano test t dla par wyników w celu porównania średnich wyjściowych ze średnimi po terapii metreleptyną. W przypadku braku rozkładu normalnego wyników, stosowano test rangowanych znaków Wilcoxona. Do obliczenia współczynników korelacji pomiędzy wybranymi zmiennymi wykorzystano korelację rang Spearmana. Do oceny wpływu metreleptyny w czasie zastosowano ANOVA z powtarzanymi pomiarami i modele mieszane. Wartości wyrażono jako średnie ± błąd standardowy (SE). Za statystycznie istotne uznano p <0,05; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: • chorzy z wrodzoną uogólnioną lipodystrofią, rodzinną częściową lipodystrofią i nabytą uogólnioną lipodystrofią; • hipoleptynemia (<12 ng/ml); • zaburzenia metaboliczne, takie jak hipertrójglicerydemia i/lub cukrzyca typu 2; • zdolność do przestrzegania protokołu badania; **Kryteria wykluczenia:** • rozpoznane zakażenie HIV; • rozpoznana zakaźna choroba wątroby; • znane alergie na białka pochodzące z E. coli lub nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego leczenia.		
Dane demograficzne		
Parametr		**Grupa badana**
Liczba chorych		27
Wiek, średnia (SE) [lata]		29 (3)
Liczba mężczyzn, n (%)		6 (22,2)
Typ lipodystrofii, n (%)	**AGL**	5 (18,5)
	APL	3 (11,1)
	CGL (mutacja *AGPAT2*)	6 (22,2)

Safar Zadeh 2013 (Safar Zadeh 2013, NCT00677313)		
	CGL (mutacja *BSCL2*)	4 (14,8)
	FPL (mutacja *LMNA*)	7 (25,9)
	FPL (mutacja *PPARγ*)	2 (7,4)
Stężenie leptyny w surowicy, średnia (SE) [ng/dl]		2,72 (0,5)
TG na czczo, średnia (SE) [mg/dl]		952 (291)
FPG, średnia (SE) [mg/dl]		178 (15)
HbA1c, średnia (SE) [%]		7,9 (0,4)
AlAT, średnia (SE) [j./l]		99 (19)
AspAT, średnia (SE) [j./l]		66 (11)
Stopień stłuszczenia wątroby	Ogółem, średnia (SE)	1,8 (b/d)
	0 (<5% hepatocytów), n (%)	2 (7,4)
	1 (5-33% hepatocytów), n (%)	10 (37,0)
	2 (33-67% hepatocytów), n (%)	7 (25,9)
	3 (>67% hepatocytów), n (%)	8 (29,6)
Stopień zapalenia zrazików	Ogółem, średnia (SE)	1,3 (b/d)
	0 (brak ognisk), n (%)	1 (3,7)
	1 (<2 ogniska/20 x HPF), n (%)	19 (70,4)
	2 (2-4 ogniska/20 x HPF), n (%)	4 (14,8)
	3 (>4 ogniska/20 x HPF), n (%)	3 (11,1)
Zapalenie żyły wrotnej wątroby	Ogółem, średnia (SE)	1,1 (b/d)
	0 (brak), n (%)	3 (11,1)
	1 (łagodne), n (%)	18 (66,7)
	2 (>łagodne), n (%)	6 (22,2)
Zwyrodnienie balonowate	Ogółem, średnia (SE)	1,2 (b/d)
	0 (brak)	5 (18,5)
	1 (kilka)	11 (40,7)
	2 (wiele)	11 (40,7)
Stopień zwłóknienia wątroby, średnia (SE)		1,9 (b/d)
Aktywność NAFLD, średnia (SE)		4,3 (b/d)
Klasyfikacja rozpoznania, n (%)	Brak NASH	4 (14,8)
	Graniczne NASH	5 (18,5)
	Potwierdzone NASH	18 (66,7)
INTERWENCJA		

Safar Zadeh 2013 (Safar Zadeh 2013, NCT00677313)
Interwencja badana: wszyscy chorzy otrzymywali metreleptynę w sposób ciągły (samodzielne podanie podskórnie) w 1–2 dawkach na dobę. Dawkę MET obliczono na podstawie masy ciała i mieściła się ona w zakresie 0,06–0,24 mg/kg/dobę, Następnie dawkę dostosowano w celu uzyskania kontroli metabolicznej. Chorzy byli poddawani ocenie co 4–6 miesięcy przez pierwszy rok, a następnie co 6–12 miesięcy; **Leczenie wspomagające:** dawki leków przeciwcukrzycowych i obniżających stężenie lipidów dostosowano zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • HbA1c; • stężenie trójglicerydów; • FPG; • parametry wątrobowe; • parametry dotyczące funkcjonowania wątroby; **Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:** • wyniki histologiczne biopsji dla poszczególnych chorych.

7.8.11. Badanie *Simha 2012*

Simha 2012 (Simha 2012, NCT00457938)
METODYKA
Badanie obserwacyjne, otwarte, z grupami równoległymi **Przydział chorych do grupy:** do badania włączono 24 kobiety z cechami klinicznymi FPLD i stężeniem leptyny w surowicy <7 ng/ml; **Skala NICE:** 6/8 (badanie prowadzone w jednym ośrodku, brak stwierdzenia, że chorych włączano kolejno); **Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono 4 (16,7%) z 24 chorych z powodów osobistych [3 chorych z ciężką hipoleptynemią (SH) oraz 1 chory z umiarkowaną hipoleptynemią (MH)]; **Klasyfikacja AOTMiT:** IVA; **Sponsor:** the National Institutes of Health, the Southwest Medical Foundation, the Amylin Pharmaceuticals Inc.; **Liczba ośrodków**: 1 (Stany Zjednoczone); **Okres obserwacji:** 6 miesięcy; **Analiza statystyczna:** pierwszorzędowym punktem końcowym badania było porównanie zmiany poziomu trójglicerydów w surowicy między dwiema grupami chorych. Obliczenia wielkości próbki oparto na wcześniej zgłoszonych redukcji trójglicerydów w surowicy o około 60% od mediany równej 600 mg/dl z odchyleniem standardowym różnic około 150 mg/dl. W oparciu o te wartości wymagane było 10 osób w każdej grupie dla 80% mocy do wykrycia różnicy 200 mg/dl, przy założeniu p=0,05. W związku z tym zaplanowano rekrutację około 12 osób w każdej grupie. Dane analizowano zgodnie dla populacji ITT przy użyciu wszystkich dostępnych danych. Odpowiedzi na leczenie pomiędzy dwiema grupami i w obrębie tych dwóch grup porównano stosując mieszaną analizę powtarzanych pomiarów. Współczynniki korelacji Spearmana obliczono w celu zmierzenia związku między podstawowymi poziomami leptyny w surowicy, a zmianami trójglicerydów w surowicy i wątrobie w odpowiedzi na terapię leptyną; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.
POPULACJA

Kryteria włączenia:
• kliniczne cechy FPLD;
• stężenie leptyny w surowicy <7 ng/ml;
• co najmniej jedną z następujących nieprawidłowości metabolicznych: cukrzyca, stężenie trójglicerydów w surowicy na czczo ≥200 mg/dl lub insulina w surowicy na czczo ≥30 µj/ml;
Kryteria wykluczenia:
• choroba wątroby spowodowana innymi przyczynami niż niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby:
  • nadużywanie alkoholu (>7 drinków lub >210 g alkoholu tygodniowo w przypadku kobiet i >14 drinków lub >420 g alkoholu tygodniowo w przypadku mężczyzn mężczyzn);
  • pozytywny wynik na serologiczne markery zapalenia wątroby typu B i C;
  • autoimmunologiczne zapalenie wątroby, autoimmunologiczne cholestatyczne zaburzenia wątroby, choroba Wilsona i niedobór alfa-1-antytrypsyny (na podstawie badań klinicznych i laboratoryjnych);
  • polekowa choroba wątroby;
• potwierdzenie raka wątrobowokomórkowego: poziomy alfa-fetoproteiny >200 ng/ml i/lub masa wątroby w badaniu obrazowym sugerująca raka wątroby;
• niewyrównana choroba wątroby potwierdzona klinicznymi cechami niewydolności wątroby (krwawienie z żylaków, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa itp.) oraz badaniami laboratoryjnymi (wydłużony czas protrombinowy, hipoalbuminemia, obecność żylaków przełyku itp.);
• stosowanie leków, które mogą potencjalnie zmniejszyć stłuszczenie wątroby w ciągu ostatnich 3 miesięcy (duże dawki witaminy E, betainy, acetylocysteiny, choliny i probukolu);

Simha 2012 (Simha 2012, NCT00457938)	
• istotne ogólnoustrojowe lub poważne choroby inne niż choroby wątroby (zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dusznica bolesna, choroba naczyń mózgowych, niewydolność oddechowa, niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl), ostre zapalenie trzustki, przeszczepienie narządu, poważna choroba psychiczna i nowotwór złośliwy), które mogą ingerować w proces i odpowiednią kontynuację leczenia; • ostre schorzenia uniemożliwiające udział w badaniu; • rozpoznane zakażenie wirusem HIV; • bieżące nadużywanie substancji; • kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • hematokryt <30%; • historia utraty wagi (ponad 10%) lub stosowania leków odchudzających, takich jak sibutramina lub orlistat w ciągu ostatnich 3 miesięcy.	
Dane demograficzne	
Parametr	**Grupa badana**
Liczba chorych	24
Liczba mężczyzn (%)	0 (0,0)
Liczba chorych zhipertrójglicerydemią*, n (%) – **ciężka hipoleptynemia**	14 (58,3)
Liczba chorych zhipertrójglicerydemią*, n (%) – **umiarkowana hipoleptynemia**	10 (41,7)
Średnia wieku (SD) [lata] – **chorzy z SH**	40,8 (13,1)/N=14
Średnia wieku (SD) [lata] – **chorzy z MH**	36,3 (16,6)/N=10
Masa ciała, średnia (SD)	66,6 (10,2)
Chorzy z cukrzycą, n (%)	12 (50,0)
Tkanka tłuszczowa, średnia (SD) [%]	17,8 (3,2)
Obwód w talii, średnia (SD) [cm]	81,5 (8,2)
Obwód bioder, średnia (SD) [cm]	91,8 (5,0)
Stosunek obwodu talii do bioder, średnia (SD)	0,89 (0,06)
Fałd skórny podbródka, średnia (SD) [mm]	11,5 (6,1)
Podłopatkowy fałd skórny, średnia (SD) [mm]	17,1 (5,8)
Fałd skórny brzucha, średnia (SD) [mm]	12,4 (5,0)
Fałda biodrowa, średnia (SD) [mm]	11,8 (4,5)
Masa mięśni szkieletowych, średnia (SD) [kg]	29,8 (4,8)
Spoczynkowy wydatek energetyczny, średnia (SD) [kcal/dzień]	1 421 (351)
Tkanka tłuszczowa wątroby, mediana (zakres) [%]	10,2 (5,6; 23,7)
FPG, średnia (SD) [mg/dl]	111,4 (37,2)
HbA1c, średnia (SD) [%]	6,5 (1,7)
Tempo zaniku glukozy podczas testu tolerancji insuliny K_{ITT}, średnia (SD) [%]	1,02 (0,54)/N=20
Poziom insuliny na czczo, mediana (zakres) [µj/ml]**	35,3 (20,7; 91,9)/N=11
Glukoza AUC, średnia (SD)**	18 839 (3 385)/N=13

Simha 2012 (Simha 2012, NCT00457938)	
Insulina AUC, mediana (zakres)**	39 521 (19 172; 70 095)/N=11
Stężenie leptyny w surowicy, mediana (zakres) [ng/ml]	5,6 (4,5; 7,6)
Całkowity cholesterol, średnia (SD) [mg/dl]	206 (59)
HDL, średnia (SD) [mg/dl]	33,7 (7,5)
Trójglicerydy w surowicy, mediana (zakres) [mg/dl]	287 (214; 259)
AlAT, średnia (SD) [j/l]	28,7 (14,3)
AspAT, średnia (SD) [j/l]	25,0 (8,5)
INTERWENCJA	
Interwencja badana: metreleptynę podawano w dawce 0,08 mg/kg/dobę we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy na dobę; **Leczenie wspomagające:** insulina, statyny, fibraty, olej rybi.	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • HbA1c; • stężenie trójglicerydów; • FPG; • stężenie cholesterolu; • parametry wątrobowe; • stężenie insuliny i wrażliwość na insulinę; • parametry dotyczące masy i składu ciała; • stężenie hormonów; • profil bezpieczeństwa. **Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:** • wyników dla analizowanych punktów końcowych przedstawionych dla podgrupy chorych z ciężką i umiarkowaną hipoleptynemią.	

*poziom TG na czczo w surowicy >200 mg/dl
**mierzone tylko u osób nieotrzymujących insuliny lub doustnej terapii hipoglikemizując

7.8.12. Badanie *Vatier 2016*

Vatier 2016 (Vatier 2016)
METODYKA
Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne **Przydział chorych do grupy:** chorzy bez zakażenia wirusem HIV, z genetyczną lub nabytą, częściową lub uogólnioną lipodystrofią, cukrzycą i niskim stężeniem leptyny w surowicy (stężenie leptyny na czczo ≤6 ng/ml), którzy wyrazili świadomą zgodę na badania metaboliczne na początku leczenia i po 1 roku terapii; **Skala NICE:** 7/8 (badanie prowadzono w jednym ośrodku); **Opis utraty chorych z badania:** do badania włączono kolejno 16 z 22 chorych uczestniczących w programie rozszerzonego dostępu do MET. Włączeni chorzy wyrazili świadomą zgodę na przeprowadzenie badań metabolicznych na początku leczenia i po 1 roku terapii; **Klasyfikacja AOTMiT:** IVA; **Sponsor:** DHOS-INSERM, ICAN Foundation i the National Program for Diabetes Research; **Liczba ośrodków**: 1; **Okres obserwacji:** 12 miesięcy; **Analiza statystyczna:** do porównania zmiennych kategorycznych użyto dokładnego testu Fishera oraz nieparametrycznego testu U Manna Whitneya. Dla zmian wartości w czasie przeprowadzono analizę ANOVA i test sum rang Wilcoxona dla zmiennych ilościowych. Zależność między szybkością wydzielania insuliny a poziomami glukozy podczas krzywej cukrowej analizowano za pomocą analizy kowariancji na modelu mieszanym. Korelacje różnych pomiarów metabolizmu glukozy ze składem ciała lub wiekiem oceniano za pomocą testu korelacji rang Spearmana lub analizy regresji liniowej. Za istotne uznano wartości p <0,05. Korzystny wpływ metreleptyny na kontrolę glikemii zdefiniowano jako 0,5-punktowy spadek HbA1c lub stabilność HbA1c ze spadkiem o >50% całkowitej dobowej dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych lub odstawienie jednej klasy leków przeciwcukrzycowych, między miesiącem 0 a miesiącem 12. Wyniki przedstawiono jako średnią ± SE, o ile nie określono inaczej; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d
POPULACJA
Kryteria włączenia: • chorzy >16 lat, którzy, którzy wyrazili świadomą zgodę na badania metaboliczne na początku leczenia i po 1 roku terapii; • chorzy z genetyczną lub nabytą, częściową lub uogólnioną LD; • cukrzyca; • niski stężenie leptyny w surowicy (leptyna na czczo ≤6 ng/ml); **Kryteria wykluczenia:** • zarażenie wirusem HIV.

Dane demograficzne	
Parametr	**Grupa badana**
Liczba chorych	16
Średnia wieku (SE) [lata]	39,2 (4,0)
Liczba mężczyzn, n (%)	2 (12,5)
FPL, n (%)	11 (68,8)
CGL, n (%)	5 (31,3)
BMI, średnia (SE) [kg/m^2]	23,9 (0,7)
Stężenie leptyny w surowicy, średnia (SE) [ng/ml]	2,7 (0,5)
Znany czas trwania cukrzycy, średnia (SE) [lata]	17,8 (3,3)

Vatier 2016 (Vatier 2016)		
Obwód w talii, średnia (SE) [cm]		81,8 (7,0)
Całkowita powierzchnia tkanki tłuszczowej brzucha*, średnia (SE) [cm^2]		195,9 (29,3)
Obszar trzewnej tkanki tłuszczowej brzucha*, średnia (SE) [cm^2]		122,2 (17,7)
Obszar podskórnej tkanki tłuszczowej brzucha*, średnia (SE) [cm^2]		73,7 (13,6)
Masa tłuszczu w ciele, średnia (SE) [% całkowitej masy ciała]**		15,4 (1,6)
Masa tłuszczu w tułowiu, średnia (SE) [% całkowitej masy ciała]**		18,7 (2,4)
Beztłuszczowa masa ciała, średnia (SE) [% całkowitej masy ciała]**		82,1 (1,7)
Całkowite spożycie pokarmu, średnia (SE) [kcal/dzień]		1970 (108,1)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SE) [mmHg]		130,1 (3,4)
HbA1c, średnia (SE) [%]		8,5 (0,4)
Stężenie glukozy na czczo, średnia (SE) [mmol/l]		7,5 (0,5)
Insulina na czczo, średnia (SE) [pmol/l]		259,2 (81,2)
Stężenie cholesterolu LDL, średnia (SE) [mmol/l]		2,5 (0,3)
Stężenie cholesterolu HDL, średnia (SE) [mmol/l]		0,7 (0,04)
Stężenie trójglicerydów, średnia (SE) [mmol/l]		4,6 (0,9)
Stężenie AspAT, średnia (SE) [iU/l]		47,8 (8,5)
Stężenie AlAT, średnia (SE) [iU/l]		70,9 (17,2)
Stężenie transferazy gamma-glutamylowej, średnia (SE) [iU/l]		84,9 (21,7)
Poziom kreatyniny, średnia (SE) [µmol/l]		62,4 (4,8)
Szybkość wydalania albumin, średnia (SE) [mg/l]		297,5 (166,5)
Klasy leków przeciwcukrzycowych na chorego, średnia (SE)		2,2 (0,28)
Chorzy stosujący insulinę, n (%)		9 (56,3)
Leki obniżające stężenie lipidów na chorego, n (%)	**fibraty**	9 (56,3)
	statyny	6 (37,5)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: metreleptyna, podawana samodzielnie w jednym wstrzyknięciu podskórnym raz dziennie w początkowej dawce 0,02 mg/kg (miesiąc 0) zwiększonej do 0,08 mg/kg po 1 miesiącu, stabilnej przez co najmniej 6 tygodni. Co 3 miesiące dopasowywano dawkę metreleptyny i innych leków na podstawie tolerancji i skuteczności (względem danych antropometrycznych, profilu lipidowego, poziomu hemoglobiny glikowanej oraz oceny wydolności wątroby i nerek). Średnia dobowa dawka metreleptyny ± SE po 1 roku terapii (12. miesiąc) wynosiła 0,10 mg/kg ± 0,02; **Leczenie wspomagające:** leki przeciwcukrzycowe, leki obniżające stężenie lipidów.		
PUNKTY KOŃCOWE		

Vatier 2016 (Vatier 2016)
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • HbA1c; • stężenie trójglicerydów; • FPG; • stężenie cholesterolu; • parametry wątrobowe; • wrażliwość na insulinę; • parametry dotyczące funkcjonowania nerek; • parametry dotyczące masy i składu ciała; • zastosowanie leczenia wspomagającego. **Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:** • wyników dla analizowanych punktów końcowych przedstawionych dla podgrupy chorych z mutacją *LMNA*.

*na podstawie wyników tomografii komputerowej
**absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (DEXA)

7.8.13. Badanie *Vieira 2022*

Vieira 2022 (Vieira 2022)
METODYKA
Badanie pomocnicze (ang. *ancilliary)* obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne **Przydział chorych do grupy:** do badania włączano chorych na PLD, ze wskazaniem do stosowania terapii zastępczej leptyną, rozpoczynający leczenie metreleptyną, w Szpitalu Uniwersyteckim w Leipzig między 2010 a 2014 rokiem; **Skala NICE:** 5/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak informacji o włączaniu chorych kolejno, brak podziału chorych na podgrupy) **Opis utraty chorych z badania:** w analizie do około 12 tygodnia (T4) dane były dostępne dla 10 z 12 chorych. W analizie do około 26 tygodni (T5) i do około 52 tygodni (T6) uwzględniono 7 chorych. Trzech chorych utracono z obserwacji; **Klasyfikacja AOTMiT:** IVA; **Sponsor:** federalne ministerstwo edukacji i badań (ang. *Federal Ministry of Education and Research*), niemiecka fundacja badawcza (niem. *Deutsche Forschungsgemeinschaft*), niemieckie centrum badań nad cukrzycą (niem. *Deutsches Zentrum für Diabetesforschung*); **Liczba ośrodków**: 1 (Niemcy); **Okres obserwacji:** około 52 tygodnie; **Analiza statystyczna:** różnice między wynikiem na początku badania a w punktach czasowych do 12 tygodnia (T4) analizowano nieparametrycznym testem wariancji Friedmana (ANOVA) z analizą *post hoc* przeprowadzaną w przypadku istotnego wyniku ANOVA. p-wartość korygowano *post hoc* według Bonferroniego dla 6 testów. Obliczono korelacje Spearmana, aby sprawdzić korelacje między stężeniem leptyny a wynikiem na skali depresji Becka na początku badania. Stężenie leptyny przekształcono logarytmicznie. Dla wszystkich testów obliczono dwustronne dokładne p-wartości, a wartość alfa ustalono na 0,05; **Podejście do testowania hipotezy***:* n/d.
POPULACJA

<table>
<tr><th colspan="3">Vieira 2022 (Vieira 2022)</th></tr>
<tr><td colspan="3">Kryteria włączenia:
rozpoznanie LD;
niedostatecznie kontrolowana cukrzyca (tj. HbA1c ≥8,0%), i/lub hipertrójglicerydemia (tj. trójglicerydy w osoczu na czczo ≥200 mg/dl) pomimo odpowiedniego leczenia przeciwhiperglikemicznego i obniżającego poziom lipidów;
Kryteria wykluczenia:
ciąża lub laktacja;
niewydolność nerek z szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego <40 ml/min/1,73 m^2;
czynna choroba nowotworowa;
pierwotne zaburzenia hematologiczne;
zakaźna choroba wątroby;
zakażenie wirusem HIV;
nadwrażliwość na białka pochodzące z Escherichia coli.</td></tr>
<tr><th colspan="3">Dane demograficzne</th></tr>
<tr><th colspan="2">Parametr</th><th>Grupa badana</th></tr>
<tr><td colspan="2">Liczba chorych</td><td>10</td></tr>
<tr><td colspan="2">Średnia wieku [lata]</td><td>42,1</td></tr>
<tr><td colspan="2">Liczba mężczyzn, n (%)</td><td>1 (10,0)</td></tr>
<tr><td colspan="2">PLD, n (%)</td><td>10 (100,0)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Typ mutacji, n (%)</td><td>LMNA</td><td>6 (60,0)</td></tr>
<tr><td>PPARγ</td><td>2 (20,0)</td></tr>
<tr><td>Nie zidentyfikowany</td><td>2 (20,0)</td></tr>
<tr><td colspan="2">BMI, średnia [kg/m^2]</td><td>29,2*</td></tr>
<tr><td colspan="2">Stężenie leptyny w osoczu, średnia [nm/mL]</td><td>5,7*</td></tr>
<tr><td rowspan="2">HbA1c</td><td>Stężenie, średnia [mmol/mol]</td><td>7,6*</td></tr>
<tr><td>Stężenie procentowe, średnia [%]</td><td>59,2*</td></tr>
<tr><td colspan="2">Trójglicerydy, średnia [mmol/L]</td><td>12,3*</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wcześniejsze leczenie lipodystrofii, n (%)</td><td>0 (0,0)</td></tr>
<tr><th colspan="3">INTERWENCJA</th></tr>
<tr><td colspan="3">Interwencja badana: metreleptyna podawana podskórnie. Dawkowanie przeprowadzono zgodnie z zaleceniami producenta. Zalecenia uległy niewielkim zmianom w trakcie badania. Metreleptynę podawano podskórnie w dawkach dobowych zamierających się w zakresie od 2,5 do 7,8 mg. Dawka dla 10., 11. i 12. chorego wynosiła 5 mg/dobę, niezależnie od masy ciała.
Leczenie wspomagające: chorzy nie otrzymywali leków przeciwdepresyjnych w czasie rozpoczęcia leczenia oraz w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia metreleptyną. Żaden z chorych nie korzystał z psychoterapii z powodu depresji (1 chory odbył pojedynczą wizytę psychologiczną z powodu zaburzeń adaptacyjnych w pierwszym tygodniu leczenia).</td></tr>
<tr><th colspan="3">PUNKTY KOŃCOWE</th></tr>
</table>

Vieira 2022 (Vieira 2022)
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • wskaźnik BMI; • wynik w skali depresji Becka. **Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:** • brak.

* wartości zostały obliczone na podstawie podanych wartości dla pojedynczych chorych

7.8.14. Badanie *Alfadhel 2026*

Alfadhel 2026	
METODYKA	
Badanie kohortowe, obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe, RWE **Przydział chorych do grupy:** badanie obejmowało chorych z wrodzoną uogólnioną lipodystrofią dla których dostępne były dane pochodzące z regionu Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej (MENA); **Opis utraty chorych z badania:** do końcowego zbioru analitycznego włączono 38 chorych. Autorzy nie przedstawili liczby chorych pierwotnie zidentyfikowanych ani schematu ich przepływu, dlatego nie można potwierdzić, że nie wystąpiła utrata chorych. Dostępność danych różniła się w zależności od parametru i okresu obserwacji; w analizach zmian uwzględniano wyłącznie chorych, dla których dostępne były zarówno dane początkowe, jak i odpowiadające im dane z okresu obserwacji; **Skala NICE:** 6/8 (nie sprecyzowano kryteriów wyłączenia, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno); **Klasyfikacja AOTMiT:** IVA; **Sponsor:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., badanie częściowo sfinansowane w ramach Programu Badań Wewnętrznych NIH **Liczba ośrodków:** b/d (5 krajów: Bahrajn, Egipt, Oman, Arabia Saudyjska i Zjednoczone Emiraty Arabskie); **Okres obserwacji:** krótki: 6±2 mies., długi: 2±1 lat po podaniu metreleptyny; **Analiza statystyczna:** w analizach statystycznych uwzględniono wyłącznie chorych, dla których dostępne były dane początkowe oraz odpowiadające im dane z okresu obserwacji. Ponieważ dane metaboliczne nie miały rozkładu normalnego, do obliczenia wartości p dla krótko- i długoterminowych zmian na poziomie grupy w stosunku do wartości początkowych po rozpoczęciu podawania metreleptyny, wraz z odpowiadającymi im 95% CI, zastosowano test Wilcoxona dla par powiązanych. Wartość p<0,05 uznano za statystycznie istotną; **Podejście do testowania hipotezy**: n/d.	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: • wrodzona uogólniona lipodystrofia rozpoznana klinicznie przez lekarzy prowadzących[33]; **Kryteria wykluczenia:** • b/d.	
DANE DEMOGRAFICZNE	
Parametr	**Grupa badana**
Liczba chorych	38
Mężczyźni, n (%)	7 (18,4)
Wiek, mediana (IQR) [lata]	6,3 (3,4; 15)

[33]głównym wskaźnikiem diagnostycznym była uogólniona utrata tkanki tłuszczowej, dodatkowe objawy kliniczne np. wyraźna muskulatura, rogowacenie ciemne, wywiad rodzinny i pokrewieństwo rodziców, oznaki nadmiernego apetytu potwierdziły rozpoznanie). Wrodzona uogólniona lipodystrofia została następnie potwierdzona badaniami genetycznymi

Alfadhel 2026		
Wiek w momencie postawienia diagnozy LD, mediana (IQR) [lata]		1,0 (0,3; 6,0)
Kraj	**Bahrajn, n (%)**	2 (5,3)
	Egipt, n (%)	2 (5,3)
	Oman, n (%)	5 (13,2)
	Arabia Saudyjska, n (%)	27 (71,1)
	Zjednoczone Emiraty Arabskie, n (%)	2 (5,3)
Typ LD	**CGL typ 1, n (%)**	19 (50,0)
	CGL typ 2, n (%)	14 (36,8)
	CGL typ 4, n (%)	5 (13,2)
	LD związana z pokrewieństwem, n (%)	33 (86,8)
Dane antropometryczne	**Masa ciała, mediana (IQR) [kg]**	29,1 (16,4; 46,9)/N=37
	BMI, mediana (IQR) [kg/m^2]	16,9 (15,3; 18,6)/N=37
	BMI (*Z-score*), mediana (IQR)	0,11 (−0,74; 0,85)/N=35*
	Wzrost, mediana (IQR) [cm]	130 (104; 158)/N=37
Choroby współistniejące związane z wątrobą	**Ogółem, n (%)**	34 (89,4)
	Powiększenie wątroby, n (%)	32 (84,2)
	Stłuszczenie wątroby, n (%)	28 (73,7)
Choroby współistniejące związane z sercem	**Ogółem, n (%)**	17 (44,7)
	Choroby układu krążenia, n (%)	17 (44,7)
	Kardiomiopatia, n (%)	4 (10,5)
Choroby współistniejące związane z nerkami ogółem, n (%)		15 (39,5)
Cechy metaboliczne	**HbA1c na początku, mediana (IQR) [%]**	5,9 (4,9; 9,5)/N=37
	Chorzy z HbA1c ≥6,5%, n (%)	16 (43,2)
	Stężenie glukozy w osoczu na czczo, mediana (IQR) [mmol/l]	5,3 (4,3; 12,2)/N=31
	Chorzy z stężeniem glukozy w osoczu na czczo ≥7,0 mmol/l, n (%)	11 (35,5)
	Stężenie trójglicerydów na czczo, mediana (IQR) [mmol/l]	2,4 (1,2; 4,1)/N=34
	Chorzy ze stężeniem trójglicerydów ≥1,69 mmol/l, n (%)	24 (70,6)
	Chorzy ze stężeniem trójglicerydów ≥2,26 mmol/l, n (%)	18 (52,9)

Alfadhel 2026		
	Stężenie AspAT, mediana (IQR) [IU/L]	41 (26; 69)/N=37
	Chorzy ze stężeniem AspAT ≥40 IU/L, n (%)	20 (54,1)
	Stężenie AIAT, mediana (IQR) [IU/L]	50 (32; 100)/N=37
	Chorzy ze stężeniem AIAT ≥40 IU/L, n (%)	23 (62,2)
Leki przyjmowane na stałe	**Przeciwcukrzycowe, n (%)**	15 (78,9)/N=19
	Hipolipemizujące, n (%)	8 (40,0)/N=19
	Przeciwnadciśnieniowe, n (%)	4 (20,0)/N=19
INTERWENCJA		
Interwencja badana: MET Mediana (IQR) czasu ekspozycji na metreleptynę wyniosła 25 (12; 48) mies. Średnia (SD) dawka metreleptyny wynosiła 0,07 (0,02) mg/kg/dobę w momencie rozpoczęcia leczenia, 0,10 (0,10) mg/kg/dobę podczas wizyty kontrolnej po 6 mies. oraz 0,11 (0,04) mg/kg/dobę podczas ostatniej wizyty kontrolnej; **Leczenie wspomagające:** chorzy przyjmowali na stałe leki przeciwcukrzycowe, obniżające stężenie lipidów oraz obniżające ciśnienie; **Interwencja kontrolna**: n/d.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • HbA1c; • stężenie trójglicerydów; • stężenie FPG; • odpowiedź na leczenie; • zastosowanie leczenia wspomagającego; • hiperfagia; • parametry dotyczące funkcjonowania wątroby; • profil bezpieczeństwa. **Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** • wyniki dla krótkiego okresu obserwacji (6 mies.).		

*w przypadku trzech chorych nie było możliwe obliczenie *Z-score* dla wskaźnika BMI (brakujące dane: n=1; wiek >19 lat: n=2)

7.8.15. Badanie *Ebihara 2025*

Ebihara 2025		
METODYKA		
Badanie obserwacyjne, jednoramienne, typu *postmarketing surveillance*		
Przydział chorych do grupy: chorzy, którym w Japonii co najmniej raz podano metreleptynę w okresie od lipca 2013 r. do lipca 2021 r.;		
Opis utraty chorych z badania: do badania zarejestrowano 49 chorych, przy czym formularze zgłoszenia uzyskano od 48 chorych, których włączono do analizy bezpieczeństwa. Populacja ta obejmowała 36 nowych chorych oraz 12 chorych kontynuujących metreleptynę po zakończeniu przedrejestracyjnego badania *KUTR-003-2*. Po wykluczeniu spośród nowych chorych przypadków, dla których nie były dostępne odpowiednie dane lub stwierdzono odstępstwa od zatwierdzonego dawkowania albo sposobu podawania, do podstawowej analizy skuteczności włączono 15 chorych. Analiza uzupełniająca obejmowała 34 chorych.		
Z populacji do oceny bezpieczeństwa leczenie MET przerwało łącznie* 17 (35,4%) z 48 chorych, w tym: 7 (14,6%) z powodu braku wystarczającej skuteczności leczenia, 6 (12,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (6,3%) z powodu niezgłoszenia się chorego do szpitala/ na wizytę, po 2 (4,2%) z powodu skierowania chorego do innego szpitala oraz innych powodów;		
Z populacji do oceny skuteczności leczenie MET przerwało łącznie* 7 (46,7%) z 15 chorych, w tym: 5 (33,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (13,3%) z powodu braku wystarczającej skuteczności leczenia, 1 (6,7%) z powodu niezgłoszenia się chorego do szpitala/ na wizytę;		
Skala NICE: 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);		
Klasyfikacja AOTMiT: IVA;		
Sponsor: Shionogi & Co., Ltd.		
Liczba ośrodków: b/d;		
Okres obserwacji: średnia 4,3 lat dla populacji do oceny bezpieczeństwa;		
jako punkty obserwacji ustalono: 2., 4., 6. i 12. miesiąc, a następnie raz w roku, aż do momentu zaprzestania leczenia lub ostatniej wizyty w lipcu 2022 r.;		
Analiza statystyczna: w przypadku zmiennych ilościowych zastosowano statystyki podsumowujące (średnią i SD), a w przypadku zmiennych jakościowych – częstość i odsetki. Obliczono częstość występowania działań niepożądanych. Zbiór danych do analizy bezpieczeństwa obejmował zarówno chorych, którzy kontynuowali leczenie, jak i nowych chorych, dla których uzyskano formularze zgłoszeń przypadków. Zbiór danych do analizy skuteczności obejmował wyłącznie nowych chorych przestrzegających zatwierdzonego dawkowania i schematu podawania; **Podejście do testowania hipotezy**: n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: • rozpoznanie lipodystrofiii; • leczenie MET w okresie od lipca 2013 r. do lipca 2021 r.; • chorzy z grupy przejściowej, którzy kontynuowali przyjmowanie MET po wprowadzeniu leku na rynek po rozpoczęciu leczenia w ramach badania klinicznego *KUTR-003-2*; • nowi chorzy, którym przepisano MET po raz pierwszy po wprowadzeniu leku na rynek, bez wcześniejszego udziału w badaniach klinicznych; **Kryteria wykluczenia:** • brak dostępnych danych (analiza bezpieczeństwa); • odnotowane odstępstwa dotyczące dawki lub sposobu podawania (analiza skuteczności).		
DANE DEMOGRAFICZNE		
Parametr	**Grupa badana**	
	Populacja do oceny bezpieczeństwa	**Populacja do oceny skuteczności**
Liczba chorych	48	15
Mężczyźni, n (%)	16 (33,3)	7 (46,7)

Ebihara 2025			
Wiek, średnia (SD) [lata]		27,0 (13,8)	34,3 (16,5)
Typ LD	**Uogólniona LD ogółem, n (%)**	34 (70,8)	9 (60,0)
	CGL, n (%)	24 (70,6)/N=34	7 (77,8)/N=9
	AGL, n (%)	8 (23,5)/N=34	2 (22,2)/N=9
	Nieznany, n (%)	2 (5,9)/N=34	0 (0,0)/N=9
	Częściowa LD ogółem, n (%)	14 (29,2)	6 (40,0)
	FPL, n (%)	4 (28,6)/N=14	1 (16,7)/N=6
	APL, n (%)	7 (50,0)/N=14	2 (33,3)/N=6
	Nieznany, n (%)	3 (21,4)/N=14	3 (50,0)/N=6
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m^2]		17,2 (3,4)	19,3 (3,6)
Insulinooporność, n (%)		42 (87,5)	13 (86,7)
Hiperinsulinemia, n (%)		33 (68,8)	9 (60,0)
Cukrzyca, n (%)		38 (79,2)	12 (80,0)
Hipertrójglicerydemia, n (%)		36 (75,0)	13 (86,7)
Stłuszczenie wątroby, n (%)		37 (77,1)	12 (80,0)
Zaburzenia czynności wątroby, n (%)		38 (79,2)	13 (86,7)
Zaburzenia czynności nerek, n (%)		8 (16,7)	2 (13,3)
Leki przeciwcukrzycowe, n (%)		26 (54,2)	11 (73,3)
Insulina, n (%)		15 (31,3)	7 (46,7)
Leki hipolipemizujące, n (%)		14 (29,2)	7 (46,7)

INTERWENCJA

Dawki MET można było odpowiednio zmniejszać w zależności od reakcji chorego i występujących objawów.

Interwencja badana: MET podawana codziennie w postaci wstrzyknięcia podskórnego, w dawce początkowej wynoszącej:

- 0,03 mg/kg dla kobiet w wieku <18 lat;
- 0,04 mg/kg dla kobiet w wieku ≥18 lat;
- 0,02 mg/kg dla mężczyzn.

Dawki te można było zwiększać w czasie około 1 mies. do dawek podtrzymujących podawanych raz dziennie, wynoszących:

- 0,06 mg/kg dla kobiet w wieku <18 lat;
- 0,08 mg/kg dla kobiet w wieku ≥18 lat;
- 0,04 mg/kg dla mężczyzn.

Leczenie wspomagające: chorzy przyjmowali leki przeciwcukrzycowe oraz obniżające stężenie lipidów;

Interwencja kontrolna: n/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- HbA1c;
- stężenie trójglicerydów;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dla okresów obserwacji innych niż 12 mies. i 3 lata ze względu na małą liczbę ocenionych chorych;

Ebihara 2025
• wyniki analizy uzupełniającej obejmującej 34 chorych, ponieważ uwzględniała ona również chorych z odstępstwami od dawkowania.

*chory mógł przerwać leczenie MET z więcej niż jednego powodu

7.8.16. Badanie *Akinci 2021a*

Akinci 2021a
METODYKA
Badanie kohortowe, prospektywne, jednoramienne, otwarte **W publikacji przedstawiono wyniki dla niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby w grupie chorych z względnym niedoborem leptyny oraz grupie z PLD. Ze względu na przedmiot analizy przedstawiono wyłącznie informacje dla grupy PLD** **Przydział chorych do grupy:** chorzy z nabytą lub wrodzoną PLD rekrutowani w latach 2012-2015; **Opis utraty chorych z badania:** z części PLD 1 (4,3%) z 23 chorych został wykluczony z badania, ponieważ „początkowa" biopsja wątroby nie spełniała histopatologicznej definicji NASH. Leczenie trwające 12 miesięcy ukończyło 19 chorych, spośród których u 18 wykonano ponowną biopsję wątroby. U jednego chorego biopsji kontrolnej nie przeprowadzono z powodu rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego. Spośród trzech chorych, którzy wycofali się z badania, u jednej chorej opisano dobrowolne przerwanie udziału po nawrocie ziarniniaków skórnych i późniejszym rozpoznaniu sarkoidozy układowej; przyczyn wycofania pozostałych dwóch chorych nie przedstawiono szczegółowo. **Skala NICE:** 6/8 (badanie prowadzone w 1 ośrodku, brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno); **Klasyfikacja AOTMiT:** IID; **Sponsor:** NIDDK; **Liczba ośrodków:** 1 (University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan); **Okres obserwacji:** 1 rok; **Analiza statystyczna:** zgodnie z ustaleniami *a priori* za istotną uznano dwustronną wartość p<0,05. Oznaczono wartości p istotne statystycznie po korekcie wielokrotności. Do porównania zmiennych kategorycznych zastosowano test chi-kwadrat. Do porównania niezależnych grup zastosowano test t dla prób niezależnych. Do porównania zmiennych opartych na powtarzanych obserwacjach zastosowano analizę wariancji (ANOVA) z pomiarami powtarzanymi. Do porównania wartości z 12. miesiąca z wartością początkową (bez korekty wielokrotności) zastosowano test t dla par, ponieważ zmiana po 12 miesiącach w porównaniu z wartością początkową była z góry określonym punktem końcowym. Zastosowano metodę imputacji „przeniesienia ostatniej obserwacji", ponieważ dla każdego uczestnika wykonywano powtarzane pomiary w poszczególnych punktach czasowych w ramach badania podłużnego. W grupie PLD wykorzystano ostatnie odnotowane wartości, w których nie wystąpiły braki (6. miesiąc), w celu uzupełnienia brakujących wartości z wizyty w 9. miesiącu u jednego uczestnika (nr identyfikacyjny: 21), który nie stawił się na wizytę w 9. miesiącu, ale zrealizował protokół badania. **Podejście do testowania hipotezy**: n/d.
POPULACJA
Kryteria włączenia: • rozpoznanie nabytej lub dziedzicznej PLD na podstawie oceny lekarskiej • obecność choroby wątroby oceniana na podstawie badania ultrasonograficznego lub wcześniejszej biopsji wątroby wykazującej stłuszczenie wątroby; • od wszystkich uczestników lub ich opiekunów uzyskano świadomą zgodę. Przeprowadzono wywiad i badanie fizykalne, a w miarę możliwości przeanalizowano dotychczasową dokumentację medyczną. **Kryteria wykluczenia:** • obecność wirusa ludzkiego niedoboru odporności; • zaawansowana choroba wątroby (wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na zaburzenia funkcji syntezy); • wirusowe zapalenie wątroby; • spożycie alkoholu >40 g tygodniowo; • schyłkowa niewydolność nerek;

Akinci 2021a		
• aktywna postać nowotworu; • zastoinowa niewydolność serca powyżej klasy 2 według klasyfikacji *New York Heart Association*; • znana alergia na białka pochodzące z *Escherichia coli* lub nadwrażliwość na jakikolwiek składnik preparatu metreleptyny.		
DANE DEMOGRAFICZNE		
Parametr		**Grupa badana***
Liczba chorych		22
Mężczyźni, n (%)		5 (22,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]		43 (16)
Rasa, n (%)	**Kaukaska**	19 (86,4)
	Pochodzenie latynoskie o mieszanym pochodzeniu etnicznym	2 (9,1)
	Afroamerykanie	1 (4,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		77,9 (21,2)
Stosunek obwodu talii do obwodu bioder, średnia (SD)		0,99 (0,08)
FMR, średnia (SD)**		1,59 (0,53)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]		127 (16)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]		75 (11)
Stężenie leptyny na czczo, średnia (SD) [ng/ml]		22,7 (16,5)
HbA1c, średnia (SD) [%]		8,7 (1,7)
Stężenie glukozy, średnia (SD) [mg/dl]		183 (80)
Stężenie trójglicerydów, średnia geometryczna (95% CI) [mg/dl]		497 (298; 831)
Stężenie AspAT, średnia (SD) [IU/L]		42 (28)
Stężenie AlAT, średnia (SD) [IU/L]		54 (36)
Spoczynkowe zużycie energii, średnia (SD) [kcal]		1 880 (314)
Współczynnik oddechowy, średnia (SD)		0,76 (0,07)
Całkowite spożycie*, średnia (SD) [g]**		2 713 (1 052)
Całkowite spożycie energii, średnia (SD) [kcal]		1 791 (452)
Całkowite spożycie tłuszczów, średnia (SD) [g]		76 (25)
Całkowite spożycie węglowodanów, średnia (SD) [g]		194 (53)
Całkowite spożycie białka, średnia (SD) [g]		91 (20)
Typ LD	**FPLD, n (%)**	21 (95,5)
	APL, n (%)	1 (4,5)
Typ mutacji, n (%)	**Mutacje w genie laminy A/C (*LMNA*)**	7 (31,8)
	wariant p.E1067K w genie polimerazy (sterowanej przez DNA), delta 1, podjednostki katalitycznej 1 (*POLD1*)	2 (9,1)

Akinci 2021a	
Stężenie leptyny, średnia (SD) [ng/ml]	22,3 (16,6)^
Całkowity wynik NASH, średnia (SD)	6 (2)
INTERWENCJA	
Interwencja badana: MET w dawce początkowej 2,5 mg dziennie u mężczyzn i 5 mg u kobiet stosowana podskórnie. Średnia (SD) dawka MET stosowana na 1 chorego w całym badaniu wyniosła 7,04 (1,99) mg/dobę. Maksymalna dawka wynosiła 10 mg/dobę. **Leczenie wspomagające:** starano się, aby terapia metaboliczna pozostawała stabilna, z wyjątkiem zmniejszania dawek leków obniżających stężenie glukozy w celu uniknięcia hipoglikemii. W kilku przypadkach odnotowano niewielkie zwiększenie dawek leków obniżających stężenie glukozy. U niektórych chorych rozpoczęto dodatkowe terapie związane z chorobami współistniejącymi, np. u jednego chorego stwierdzono chorobę wieńcową, co wymagało rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego; **Interwencja kontrolna**: n/d.	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • HbA1c; • stężenie trójglicerydów; • stężenie FPG; • parametry dotyczące masy i składu ciała; • parametry dotyczące poboru energii; • parametry dotyczące spożycia pokarmu; • parametry dotyczące funkcjonowania nerek; • parametry dotyczące funkcjonowania wątroby; • profil bezpieczeństwa. **Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:** • wyniki dla populacji chorych z rozpoznaniem względnego niedoboru leptyny, ponieważ nie stanowi ona populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy; • wyniki dla indywidualnych chorych.	

*przedstawiono dane demograficzne dla podgrupy chorych z PLD
**stosunek odsetka tkanki tłuszczowej tułowia do odsetka tkanki tłuszczowej kończyn dolnych
***obejmuje jedzenie, wodę i inne napoje
^w suplemencie do publikacji wskazano 22,7 (16,5), przyczyna rozbieżności nieznana

7.8.17. Badanie *FHA101 (Ajluni 2016)*

FHA101 (Ajluni 2016)		
METODYKA		
Badanie jednoramienne, otwarte, długoterminowe, wieloośrodkowe, prowadzone w ramach programu rozszerzonego dostępu **Przydział chorych do grupy:** do programu FHA101 włączano chorych na podstawie historycznych wyników uzyskanych w okresie 3 miesięcy poprzedzających ocenę wyjściową i zweryfikowanych przez lekarza. Do marca 2012 r., tj. do momentu odcięcia danych wykorzystanego w publikacji, do badania włączono 23 chorych z częściową lipodystrofią, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę metreleptyny. **Opis utraty chorych z badania:** z badania utracono łącznie 6 (26,1%) z 23 włączonych chorych, w tym: 3 (13,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (8,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (4,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji; **Skala NICE:** 7/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno); **Klasyfikacja AOTMiT:** IID; **Sponsor:** Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, and Amylin Pharmaceuticals; **Liczba ośrodków:** b/d (Stany Zjednoczone); **Okres obserwacji:** do 12 miesięcy; ze względu na trwający charakter programu nie wszyscy chorzy osiągnęli 12. miesiąc przed odcięciem danych w marcu 2012 r.; **Analiza statystyczna:** ze względu na charakter programu rozszerzonego dostępu nie określono z góry żadnych formalnych hipotez statystycznych ani testów statystycznych. Zmiany w stosunku do wartości początkowych w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz enzymów wątrobowych przedstawiono jako średnie (SE) wraz z 95% CI w populacji ITT (stan na marzec 2012 r.). Dane demograficzne na początku badania oraz TEAE podsumowano za pomocą statystyk opisowych w populacji ITT. **Podejście do testowania hipotezy**: n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: • wiek ≥5 lat; • kliniczne rozpoznanie nabytej lub dziedzicznej PLD oparte na orzeczeniu lekarza; • obecność klinicznej cukrzycy zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (FPG >126 mg/dl lub HbA1c >6,5%) i/lub hipertrójglicerydemii (>200 mg/dl); • wszyscy chorzy wyrazili pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu. **Kryteria wykluczenia:** • zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności; • zakaźna choroba wątroby; • nabyta LD z zaburzeniami hematologicznymi.		
DANE DEMOGRAFICZNE		
Parametr		**Grupa badana**
Liczba chorych		23
Mężczyźni, n (%)		1 (4,3)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		47 (23; 67)
Rasa, n (%)	**Biała**	17 (73,9)
	Czarna	2 (8,7)
	Inna	4 (17,4)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		84,1 (19,2)
Wzrost, średnia (SD) [cm]		163,9 (7,7)
Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m^2]		31,2 (6,0)
Stężenie leptyny na czczo, średnia (SD) [ng/ml]		14,8 (10,3)

FHA101 (Ajluni 2016)		
HbA1c, średnia (SD) [%]		7,9 (1,5)
Stężenie glukozy, średnia (SD) [mg/dl]		140,5 (58,6)
Stężenie trójglicerydów na czczo, średnia (SD) [mg/dl]		401,9 (537,1)
Stężenie AspAT, średnia (SD) [IU/L]		27,8 (11,7)
Stężenie AlAT, średnia (SD) [IU/L]		32,3 (13,1)
Typ LD	**FPLD, n (%)**	21 (91,3)
	APL, n (%)	2 (8,7)
Leczenie obniżające stężenie glukozy na początku badania, n (%)		17 (73,9)
Leczenie obniżające stężenie lipidów na początku badania, n (%)		17 (73,9)

INTERWENCJA

Podczas każdej wizyty pobierano próbki krwi na czczo w celu oceny efektów klinicznych i bezpieczeństwa, rejestrowano masę ciała w celu dostosowania dawkowania oraz dokonywano przeglądu leków stosowanych jednocześnie i zdarzeń niepożądanych.

Interwencja badana: MET w podaniu podskórnym w dawce 0,02 mg/kg dwa razy dziennie przez 1 tydz., a następnie w dawce 0,04 mg/kg dwa razy dziennie przez drugi tydzień. Następnie dopuszczano dostosowanie dawki w zależności od reakcji chorego. W przypadku braku poprawy parametrów metabolicznych dopuszczano zwiększanie dawki do 0,08 mg/kg dwa razy dziennie, a w przypadku problemów z tolerancją dopuszczano zmniejszenie dawki docelowej.

Średnia ważona (zakres) dzienna dawka MET w czasie jednego roku u chorych z PLD wyniosła 0,084 (0,039; 0,134) mg/kg.

MET podawali chorzy, opiekunowie lub osoby sprawujące opiekę w pierwszym dniu, po zebraniu pomiarów początkowych i przeszkoleniu.

Jeśli po 1 roku leczenia parametry metaboliczne ustabilizowały się, dopuszczano zmniejszenie częstotliwości dawkowania z dwa razy dziennie do raz dziennie. Pacjenci spotykali się z lekarzem prowadzącym 1 tydzień po pierwszym podaniu leku, a następnie co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a potem co 3 miesiące przez cały pierwszy rok.

Leczenie wspomagające: chorzy kontynuowali równoczesne przyjmowanie leków obniżających stężenie glukozy i lipidów po wizycie początkowej, a dalsze dostosowania dawek były dozwolone według uznania lekarza prowadzącego.

Interwencja kontrolna: n/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- HbA1c;
- stężenie trójglicerydów;
- stężenie FPG;
- parametry dotyczące funkcjonowania wątroby;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dla okresu obserwacji innego niż 12 mies.;
- danych przedstawionych dla indywidualnych chorych.

7.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 91.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Adamski 2021	Niewłaściwa metodyka	Analiza *post hoc* do badania *NIH 991265/20010769*, włączonego do analizy na podstawie publikacji *Brown 2018* i *Oral 2019*. Wyniki przedstawiono po zniesieniu ograniczeń w protokole badania dotyczących zmian w dawkowaniu leków. Główne wyniki z publikacji zostały przedstawione w dyskusji.	Adamski K., Cook K., Gupta D. i in., *Effects of metreleptin in patients with lipodystrophy with and without baseline concomitant medication use*, Current Medical Research and Opinion 2021, DOI: 10.1080/03007995.2021.1976125
Akinci 2025	Niewłaściwa metodyka	Wtórna analiza przeprowadzona na danych chorych uczestniczących w badaniu *NCT01679197*. Nie obejmuje większej kohorty ani dłuższego okresu obserwacji niż publikacja główna *Akinci 2021*. Główne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa metreleptyny uwzględniono na podstawie publikacji głównej, w publikacji *Akinci 2025* przedstawione zostały dodatkowe analizy biomarkerów, metabolizmu poposiłkowego.	Akinci B., Ajluni N., Meral R. i in. *Changes After Leptin Administration in Partial Lipodystrophy and Factors Associated With Hepatic and Metabolic Response*. J Endocr Soc. 2025 May 7;9(8):bvaf067. doi: 10.1210/jendso/bvaf067. eCollection 2025 Aug.
Akinci 2021b	Niewłaściwa metodyka	List. Ocena gospodarki żelazem u chorych na lipodystrofię.	Akinci E.Y., Boutros S., Ryan B.J. i in. *Iron parameters in patients with partial lipodystrophy and impact of exogenous leptin therapy*. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021 Aug;9(1):e002385. doi: 10.1136/bmjdrc-2021-002385.
Al Yaarubi 2024	Niewłaściwa interwencja	Retrospektywne badanie obserwacyjne obejmowało 43 chorych z wrodzoną uogólnioną lipodystrofią, którzy nie otrzymywali metreleptyny, ani innego leczenia swoistego dla lipodystrofii.	Al Yaarubi S., Alsagheir A., Al Shidhani A. i in. *Analysis of disease characteristics of a large patient cohort with congenital generalized lipodystrophy from the Middle East and North Africa*. Orphanet J Rare Dis. 2024 Mar 13;19(1):118. doi: 10.1186/s13023-024-03084-2.
Barbosa 2026	Niewłaściwa metodyka	Metreleptynę stosowało jedynie 3 chorych.	Barbosa R., Pinheiro A.T., Borges T. i in. *Lipodystrophies in Clinical Practice: A Case Series From a Local Health Unit in Portugal*. Cureus. 2026 Feb 17;18(2):e103758. doi: 10.7759/cureus.103758. eCollection 2026 Feb.
Beghini 2025	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano krótkotrwały efekt pojedynczej dawki metreleptyny na wydzielanie trójglicerydów	Beghini M., Metz M., Baumgartner C. i in. *Leptin acutely increases hepatic triglyceride secretion in patients with lipodystrophy*.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wątrobowych, a nie kliniczną skuteczność lub bezpieczeństwo terapii.	Metabolism. 2025 Aug;169:156261. doi: 10.1016/j.metabol.2025.156261. Epub 2025 Apr 7.
Besci 2025	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Besci O., Celik Guler M., Foss-Freitas M.C., Oral E.A. *Advances of pharmacological therapies in lipodystrophy syndromes: current evidence and future directions*. Expert Rev Endocrinol Metab. 2025 Nov;20(6):565-592. doi: 10.1080/17446651.2025.2574318. Epub 2025 Nov 5.
Brown 2025	Niewłaściwa metodyka	Publikacja przeglądowa obejmująca rzeczywiste i hipotetyczne opisy przypadków; metreleptynę stosowało jedynie 7 chorych.	Brown R.J., Akinci B., Al Yaarubi S. i in. *The clinical approach to child and adolescent patients with lipodystrophy: a series of international case discussions*. Front Endocrinol (Lausanne). 2025 Aug 6;16:1597053. doi: 10.3389/fendo.2025.1597053. eCollection 2025.
Brown 2025a	Niewłaściwa metodyka	Przegląd piśmiennictwa i analiza pojedynczych przypadków z bazy monitorowania bezpieczeństwa leków; metreleptynę stosowało jedynie 4 chorych.	Brown R.J., Araujo-Vilar D., Walkovich K.J. i in. *A real-world pharmacovigilance assessment and literature review of lymphoma development in lipodystrophy*. Front Endocrinol (Lausanne). 2025 May 21;16:1582715. doi: 10.3389/fendo.2025.1582715. eCollection 2025.
Brown 2018b	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa analiza mechanistyczna badania *NCT01778556*, obejmująca 19-dniową fazę kontrolowaną oraz 6-miesięczną obserwację kohorty rozpoczynającej leczenie. Głównym celem była ocena wpływu metreleptyny na wrażliwość insulinową niezależnie od spożycia pokarmu. Wyniki dla tej populacji przedstawiono dla większej liczby chorych i dłuższego okresu obserwacji w publikacjach *Brown 2017*, *Brush 2024* i *Cook 2021*.	Brown R.J., Valencia A., Startzell M. i in. *Metreleptin-mediated improvements in insulin sensitivity are independent of food intake in humans with lipodystrophy*. J Clin Invest. 2018 Aug 1;128(8):3504-3516. doi: 10.1172/JCI95476. Epub 2018 Jul 16
Ceccarini 2025	Niewłaściwa metodyka	Przekrojowa analiza rejestru opisuje epidemiologię, obraz kliniczny i stosowane leczenie. Metreleptynę otrzymywało 42 chorych, jednak nie oceniano jej skuteczności ani bezpieczeństwa, a jedynie odnotowano stosowanie leku.	Ceccarini G., Vatier C., Akinci B. i in. *Epidemiological and clinical data from the European Lipodystrophy Registry*. Eur J Endocrinol. 2025 Oct 30;193(5):685-703. doi: 10.1093/ejendo/lvaf214.
Chan 2010	Niewłaściwa metodyka	Badanie wtórne, przegląd niesystematyczny.	Chan J.L., Oral E.A., *Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy*, Endocrine Practice, 16:2 (310-323), 2010

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Chan 2011	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania *NIH 991265/20010769* wcześniejszy punkt odcięcia i mniejsza liczba chorych niż w publikacjach *Brown 2018* i *Oral 2019* włączonych do analizy.	Chan J.L., Lutz K., Cochran E., i in., *Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy*, Endocr Pract. 2011
Chan 2016	Niewłaściwa metodyka	Wtórna analiza dotycząca immunogenności metreleptyny; populacja chorych z lipodystrofią pochodziła z wcześniej opublikowanych badań *NIH 991265/20010769* i *FHA101*, a wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego uwzględniono na podstawie publikacji głównych *Brown 2018, Oral 2019* i *Safar Zadeh 2013*, a także *EMA 2018.*	Chan J.L., Koda J., Heilig J., i in., *Immunogenicity associated with metreleptin treatment in patients with obesity or with lipodystrophy*, Clin Endocrinol, 85: 137-149
Chong 2010	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania *NIH 991265/20010769*, wcześniejszy punkt odcięcia i mniejsza liczba chorych niż w publikacjach *Brown 2018* i *Oral 2019* włączonych do analizy.	Chong A.Y., Lupsa B.C., Cochran E.K., Gorden P., *Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy*, Diabetologia, 53(1):27-35, 2010
Christensen 2014	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania *NIH 991265/20010769*, analizowanym punktem końcowym była gęstość mineralna kości.	Christensen J.D., Lungu A.O., Cochran E., i in., *Bone mineral content in patients with congenital generalized lipodystrophy is unaffected by metreleptin replacement therapy*, J Clin Endocrinol Metab, 99(8):E1493-500, 2014
Cook 2021b	Niewłaściwa metodyka	W publikacji nie przedstawiono wyników u chorych z lipodystrofią. Wykorzystując dane z kart medycznych chorych z lipodystrofią dotyczące objawów LD przeprowadzono wśród zdrowych ochotników badanie mające na celu oszacowanie wpływu objawów LD na jakość życia.	Cook K., Adamski K., Gomes A., i in., *Effects of Metreleptin on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized and Partial Lipodystrophy*, J Endocr Soc, 16;5(4), 2021
Diker-Cohen 2015	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania *NIH 991265/20010769*, wcześniejszy punkt odcięcia i mniejsza liczba chorych niż w publikacjach *Brown 2018* i *Oral 2019* włączonych do analizy.	Diker-Cohen T., Cochran E., Gorden P., Brown R.J., *Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin*, J Clin Endocrinol Metab., 100(5):1802-10, 2015
de Medeiros 2022	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło tylko 5 chorych leczonych MET. Porównywanie wyników między chorymi i zdrowymi.	Dantas de Medeiros J.L., Carneiro Bezerra B., Araújo Cruz H.R. i in., *Impaired functional exercise capacity and greater cardiovascular response to the 6-min walk test in congenital generalized lipodystrophy.*, BMC Cardiovasc Disord. 2022; 22(1):384.
Grewal 2019	Niewłaściwa metodyka	Eksploracyjna analiza profilu metabolitów do badania *NCT00025883 /NIH 20010769*. Okres stosowania	Grewal S., Gubbi S., Fosam A., i in, *Metabolomic Analysis of the Effects of Leptin Replacement Therapy in*

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		metreleptyny wynosił 16–23 tygodnie, czyli był krótszy niż 6 miesięcy. Wyniki główne programu uwzględniono na podstawie publikacji *Brown 2018* i *Oral 2019*.	*Patients with Lipodystrophy*, J Endocr Soc, 18;4(1), 2019
Grover 2021	Niewłaściwa metodyka	Badanie mechanistyczne *NCT01778556*, w którym oceniano przede wszystkim wpływ rozpoczęcia lub przerwania stosowania metreleptyny na wydatek energetyczny, hormony tarczycy i aktywność autonomicznego układu nerwowego. Długoterminowe wyniki metaboliczne w szerszej kohorcie chorych z uogólnioną lipodystrofią, obejmującej również uczestników *NCT01778556*, uwzględniono na podstawie publikacji *Brush 2024*.	Grover A., Quaye E., Brychta R.J. i in., *Leptin Decreases Energy Expenditure Despite Increased Thyroid Hormone in Patients With Lipodystrophy*, J Clin Endocrinol Metab. 2021, 106 (10): 4163-4178
Guler 2026	Niewłaściwa metodyka	Badanie historii naturalnej lipodystrofii – nie oceniano zmian parametrów względem wartości sprzed rozpoczęcia leczenia metreleptyną, ani skuteczności i bezpieczeństwa terapii.	Guler M.C., Foss-Freitas M.C., Simsir I.Y. i in. *Unraveling the natural history of lipodystrophy syndromes: insights from the prospective LD-Lync study*. J Endocr Soc. 2026 Jul 28;10(8):bvag155. doi: 10.1210/jendso/bvag155. eCollection 2026 Aug.
Haymond 2023	Niewłaściwa metodyka	Rejestr obserwacyjny MEASuRE, Metodyka badania brak przedstawionych wyników.	Haymond M.W., Araújo-Vilar D., Balser J. i in., The Metreleptin Effectiveness and Safety Registry (MEASuRE): concept, design and challenges., Orphanet J Rare Dis. 2023; 18(1):127
Javor 2004	Niewłaściwa metodyka	Wcześniejsza analiza nerkowych punktów końcowych w niewielkiej podgrupie chorych z programu NIH. Wyniki dotyczące wpływu metreleptyny na białkomocz i czynność nerek przedstawiono następnie w większej, zaktualizowanej analizie *Lee 2019*.	Javor E.D., Moran S.A., Young J.R. i in. *Proteinuric nephropathy in acquired and congenital generalized lipodystrophy: baseline characteristics and course during recombinant leptin therapy*. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89(7):3199-207. doi: 10.1210/jc.2003-032140.
Joseph 2014	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania *NIH 991265/20010769* wcześniejszy punkt odcięcia i mniejsza liczba chorych niż w publikacjach *Brown 2018* i *Oral 2019* włączonych do analizy.	Joseph J., Shamburek R.D., Cochran E.K., i in., *Lipid regulation in lipodystrophy versus the obesity-associated metabolic syndrome: the dissociation of HDL-C and triglycerides*, J Clin Endocrinol, 99(9):E1676-80, 2014
Kamrath 2023	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 3 chorych z lipodystrofią leczonych MET, brak wyników dla MET.	Kamrath C., Eckert A., Rami-Merhar B. i in., *Frequency and characteristics of diabetes in lipodystrophies and insulin receptoropathies compared with type 1 and type 2: results from the multicenter DPV registry.*,

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Endocr Connect. 2023; 12(3):e220333
Kassai 2016	Niewłaściwa metodyka	Oceniano wpływ metreleptyny na stężenie apolipoproteiny C-III (apoC-III) w surowicy, bez oceny wymaganych klinicznych punktów końcowych skuteczności lub bezpieczeństwa.	Kassai A., Muniyappa R., Levenson A.E. i in. *Effect of Leptin Administration on Circulating Apolipoprotein CIII levels in Patients With Lipodystrophy.* J Clin Endocrinol Metab. 2016 Apr;101(4):1790-7. doi: 10.1210/jc.2015-3891. Epub 2016 Feb 22.
Kinzer 2019	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa analiza badania *NCT01778556* oceniająca wpływ metreleptyny na profil cząstek lipoproteinowych po 2 tygodniach i 6 miesiącach leczenia. Wyniki kliniczne dla częściowo nakładających się populacji przedstawiono dla większej liczby chorych i dłuższego okresu obserwacji w publikacjach *Brown 2017*, *Brush 2024* i *Cook 2021*.	Kinzer A.B., Shamburek R.D., Lightbourne M., i in., *Advanced Lipoprotein Analysis Shows Atherogenic Lipid Profile That Improves After Metreleptin in Patients with Lipodystrophy*, J Endocr Soc., 10;3(8):1503-1517, 2019
Kountouri 2023	Niewłaściwa metodyka	W badaniu tylko 6 chorych stosowało MET, wyniki przedstawione w formie opisów przypadków.	Kountouri A., Korakas E., Maratou E. i in., *Familial Partial Lipodystrophy: Clinical Features, Genetics and Treatment in a Greek Referral Center*, Int J Mol Sci. 2023; 24(15):12045
Kushchayeva 2019	Niewłaściwa metodyka	Analiza kilku badań. Celem opracowania było przeanalizowanie nieprawidłowości strukturalnych tarczycy u chorych z ekstremalną insulinoopornością spowodowaną LD lub mutacją genu INSR oraz ocena czynników, które mogą przyczyniać się do powiększenia tarczycy i powstawania nowotworów w tych populacjach, w tym insulina, IGF-1 oraz terapia metreleptyną	Kushchayeva Y.S., Kushchayev S.V., Startzell M. i in. *Thyroid Abnormalities in Patients With Extreme Insulin Resistance Syndromes*. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Jun 1;104(6):2216-2228. doi: 10.1210/jc.2018-02289.
Lightbourne 2021	Niewłaściwa metodyka	Analiza mechanistyczna dotycząca wpływu metreleptyny na regulatory lipazy lipoproteinowej oraz jej aktywację *ex vivo*. Nie oceniano wymaganych klinicznych punktów końcowych skuteczności ani bezpieczeństwa. Wyniki kliniczne dla nakładającej się populacji uwzględniono na podstawie publikacji głównych.	Lightbourne M., Wolska A., Abel B.S. i in., *Apolipoprotein CIII and Angiopoietin-like Protein 8 are Elevated in Lipodystrophy and Decrease after Metreleptin*, Journal of the Endocrine Society 2021; 5(2):1-15
Lungu 2012	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano stężenie hormonów płciowych, wpływ zwiększonej wrażliwości na insulinę osiągniętej dzięki terapii leptyną na cechy charakterystyczne zespołu policystycznych jajników u chorych z niedoborem leptyny	Lungu A.O., Zadeh E.S., Goodling A. i in. *Insulin resistance is a sufficient basis for hyperandrogenism in lipodystrophic women with polycystic ovarian syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Feb;97(2):563-7. doi:

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			10.1210/jc.2011-1896. Epub 2011 Nov 16
Machado 2013	Niewłaściwa metodyka	Komentarz eksperta klinicznego do badań opisanych w innych publikacjach.	Machado M.V., Cortez-Pinto H. *Leptin in the treatment of lipodystrophy-associated nonalcoholic fatty liver disease: are we there already?* .Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug;7(6):513-5. doi: 10.1586/17474124.2013.814903.
Meral 2022	Niewłaściwa metodyka	Wtórna, retrospektywna analiza danych z wcześniej przeprowadzonych badań, której celem była ocena zgodności metod oznaczania leptyny oraz zdolności jej wyjściowego stężenia do przewidywania odpowiedzi metabolicznej. Wyniki skuteczności z badań źródłowych uwzględniono na podstawie publikacji głównych.	Meral R., Malandrino N., Walter M. i. in., *Endogenous Leptin Concentrations Poorly Predict Metreleptin Response in Patients With Partial Lipodystrophy.*, J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107(4):e1739-e1751
Metz 2022	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli zdrowi ochotnicy.	Metz M., Beghini M., Wolf P. i in., *Leptin increases hepatic triglyceride export via a vagal mechanism in humans*, Cell Metab 2022; 34(11):1719-1731.e5.
Moran 2004	Niewłaściwa metodyka	Mniejsza podgrupa chorych i wcześniejszy punkt odcięcia danych niż w głównych publikacjach programu NIH.	Moran S.A., Patten N., Young J.R. i in. *Changes in body composition in patients with severe lipodystrophy after leptin replacement therapy*. Metabolism. 2004 Apr;53(4):513-9. doi: 10.1016/j.metabol.2003.10.019.
Muniyappa 2017	Niewłaściwa metodyka	Publikacja stanowi dodatkową analizę wpływu metreleptyny na stężenie angiopoetynopodobnego białka 3 (ANGPTL3) w osoczu u chorych z uogólnioną lipodystrofią. Wyniki kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w tej populacji uwzględniono na podstawie publikacji głównych, m.in. *Brown 2018*.	Muniyappa R., Abel B.S., Asthana A. i in. *Metreleptin therapy lowers plasma angiopoietin-like protein 3 in patients with generalized lipodystrophy*. J Clin Lipidol. 2017 Mar-Apr;11(2):543-550. doi: 10.1016/j.jacl.2017.02.002. Epub 2017 Feb 24.
Muniyappa 2014	Niewłaściwa metodyka	Publikacja przedstawia analizę funkcji komórek β trzustki.	Muniyappa R., Brown R.J., Mari A. i in. *Effects of leptin replacement therapy on pancreatic β-cell function in patients with lipodystrophy*. Diabetes Care. 2014 Apr;37(4):1101-7. doi: 10.2337/dc13-2040. Epub 2014 Feb 4.
Musso 2005	Niewłaściwa metodyka	Analizowanym punktem końcowym było stężenie hormonów płciowych.	Musso C., Cochran E., Javor E., i in., *The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic*

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			patients, Metabolism, 54(2):255-63, 2005
Nguyen 2021	Niewłaściwa metodyka	Wtórna analiza chorych uczestniczących w badaniach NIH *NCT00005905, NCT00025883* i *NCT01778556*. Wyniki dotyczyły przede wszystkim struktury i funkcji serca, niewymienionych wśród przyjętych punktów końcowych, natomiast wyniki metaboliczne dla nakładającej się populacji przedstawiono w publikacjach głównych.	Nguyen M.L., Sachdev V., Burklow T.R. i in., *Leptin Attenuates Cardiac Hypertrophy in Patients With Generalized Lipodystrophy*, J Clin Endocrinol Metab. 2021, 106 (11): 4327-4339
Oral 2006	Niewłaściwa metodyka	Oceniano wpływ metreleptyny na subpopulacje limfocytów oraz odpowiedź cytokinową komórek PBMC. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MET w badaniu *NIH 991265/20010769* przedstawiono na podstawie publikacji głównych.	Oral E.A., Javor E.D., Ding L. i in. *Leptin replacement therapy modulates circulating lymphocyte subsets and cytokine responsiveness in severe lipodystrophy*. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Feb;91(2):621-8. doi: 10.1210/jc.2005-1220. Epub 2005 Nov 29.
Quaye 2023	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa analiza mechanistyczna badania *NCT01778556*, której głównym celem była ocena wpływu metreleptyny na glukoneogenezę i dostępność jej substratów. Wyniki kliniczne dla nakładającej się populacji przedstawiono w publikacjach obejmujących większą liczbę chorych i dłuższy okres obserwacji.	Quaye E., Chacko S., Startzell M. i in., *Leptin Decreases Gluconeogenesis and Gluconeogenic Substrate Availability in Patients With Lipodystrophy*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2023; 00:1-7
Sekizkardes 2019	Niewłaściwa metodyka	Wtórna analiza podgrup chorych uczestniczących w czterech badaniach *NIH (NCT00005905, NCT00025883, NCT01778556 i NCT02262806),* oceniająca skuteczność metreleptyny w zależności od wariantu patogennego powodującego rodzinną częściową lipodystrofię. Porównywano chorych z wariantami *LMNA* (n=22) oraz *PPARG* (n=7); grupa *PPARG* nie spełniała kryterium co najmniej 10 chorych w grupie. Ponadto populacja nakładała się z populacjami badań NIH uwzględnionych na podstawie publikacji głównych.	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	Niewłaściwa metodyka	Nie jest to publikacja pełnotekstowa, tylko abstrakt konferencyjny. Główne wyniki z publikacji zostały przedstawione w dyskusji.	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
Tiwari 2023	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Tiwari M., Mcilroy G.D. *From scarcity to solutions: Therapeutic strategies to restore adipose tissue functionality in rare disorders of lipodystrophy*. Diabet Med. 2023

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Dec;40(12):e15214. doi: 10.1111/dme.15214. Epub 2023 Sep 3.
Vatier 2019	Niewłaściwa metodyka	W publikacji oceniono przestrzeganie leczenia oraz zadowolenie chorych z leczenia. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w tej populacji chorych przedstawiono na podstawie publikacji *Vatier 2016*.	Vatier C., Kalbasi D., Vantyghem M.C. i in. *Adherence with metreleptin therapy and health self-perception in patients with lipodystrophic syndromes*. Orphanet J Rare Dis. 2019 Jul 12;14(1):177. doi: 10.1186/s13023-019-1141-2.
Vatier 2018	Niewłaściwa metodyka	Opis 5 przypadków.	Vatier C., Vantyghem M.C., Storey C. i in. *Monogenic forms of lipodystrophic syndromes: diagnosis, detection, and practical management considerations from clinical cases*. Curr Med Res Opin. 2019 Mar;35(3):543-552. doi: 10.1080/03007995.2018.1533459. Epub 2018 Nov 9.
Vatier 2017	Niewłaściwa metodyka	Badanie stanowiło dodatkową analizę wpływu rocznej terapii metreleptyną na stężenie PCSK9 w surowicy. Wyniki kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w tej populacji uwzględniono na podstawie publikacji *Vatier 2016*.	Vatier C., Arnaud L., Prieur X. i in. *One-year metreleptin therapy decreases PCSK9 serum levels in diabetic patients with monogenic lipodystrophy syndromes*. Diabetes Metab. 2017 Jun;43(3):275-279. doi: 10.1016/j.diabet.2016.08.004. Epub 2016 Sep 28

7.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 92.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 93.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. *risk of bias*) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. *publication bias*) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 94.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 95.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 96.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność" można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	**Odpowiedź**		**Suma**
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*	….. (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność" można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	**Odpowiedź**		**Suma**
2) Reprezentatywność populacji badanej	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	….. (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	….. (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	**a)** jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 97.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność" można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	**Odpowiedź**		**Suma**
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	….. (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność" można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	**Odpowiedź**		**Suma**
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	….. (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	….. (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 98.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. *selection bias*)		
Losowy przydział do grup (ang. *random sequence generation*)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. *performance bias*)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiekolwiek podjęto, w celi zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. *attrition bias*)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. *reporting bias*)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. *other bias*)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	• Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Tabela 99.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii[1]

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją[2], w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji[3]
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest[4]
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest[5]
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

[1] Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;
[2] Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial,* RCT;
[3] Kontrolowana próba kliniczna;

[4] Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;
[5] Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 100.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 101.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

7.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 102.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy klinicznej 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.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań	Tak, rozdział 3 (3.6.2).
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 3.9-3.14.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3 (3.6.2).
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4 i 7.4, 7.5.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.6 i 7.9.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnianiem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.8.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.8.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.8.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.8.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.8.

Check-lista zgodności analizy klinicznej 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)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.8.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.8.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.8.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.9-3.14.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.16.

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji 23

Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy 32

Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy 44

Tabela 4. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje 67

Tabela 5. Zastosowanie odwrotnego ważenia prawdopodobieństwem do analizy zmiany parametrów metabolicznych i wątrobowych w odniesieniu do średniego efektu leczenia MET względem BSC.....78

Tabela 6. Zastosowanie odwrotnego ważenia prawdopodobieństwem do analizy częstości występowania zapalenia trzustki w odniesieniu do średniego efektu leczenia MET względem BSC.....78

Tabela 7. Zastosowanie odwrotnego ważenia prawdopodobieństwem do analizy zmiany śmiertelności w odniesieniu do średniego efektu leczenia MET względem BSC 79

Tabela 8. Średnie stężenie HbA1c na początku badania i po terapii metreleptyną 82

Tabela 9. Zmiana średniego stężenia HbA1c względem wartości początkowych 85

Tabela 10. Średnie stężenie trójglicerydów na czczo na początku badania i po terapii metreleptyną 91

Tabela 11. Zmiana średniego stężenia trójglicerydów na czczo względem wartości początkowych 94

Tabela 12. Poziom FPG na początku badania i po terapii metreleptyną.....100

Tabela 13. Zmiana średniego poziomu FPG względem wartości początkowych.....103

Tabela 14. Częstość występowania docelowych wartości parametrów laboratoryjnych.....106

Tabela 15. Średnie stężenie cholesterolu na początku badania i po terapii metreleptyną 115

Tabela 16. Zmiana stężenia cholesterolu względem wartości początkowych 116

Tabela 17. Zmiana OGTT i stężenia insuliny względem wartości początkowych 118

Tabela 18. Częstość przerwania stosowania leczenia wspomagającego.....119

Tabela 19. Średni poziom aminotransferaz na początku badania i po terapii metreleptyną 121

Tabela 20. Zmiana poziomu aminotransferaz względem wartości początkowych.....122

Tabela 21. Zmiana objętości wątroby względem wartości początkowych 123

Tabela 22. Zmiana objętości wątroby względem wartości początkowych w populacji pediatrycznej.....124

Tabela 23. Średnia objętość wątroby na początku badania i po terapii metreleptyną 125

Tabela 24. Częstość występowania zmiany objętości wątroby.....126

Tabela 25. Częstość występowania zmiany objętości wątroby w populacji pediatrycznej.....127

Tabela 26. Częstość powstawania przeciwciał.....128

Tabela 27. Średni wynik parametrów metabolicznych na początku badania i po terapii metreleptyną.....132

Tabela 28. Mediana wyników parametrów metabolicznych na początku badania i po terapii metreleptyną.....140

Tabela 29. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie metreleptyną.....146

Tabela 30. Zmiana wyników parametrów metabolicznych po 12 miesiącach terapii względem wartości początkowej 147

Tabela 31. Zmiana wyników parametrów metabolicznych po 12 miesiącach terapii względem wartości początkowej – analiza w podgrupach 148

Tabela 32. Zmiana wyników parametrów metabolicznych po 12 miesiącach terapii względem wartości początkowej – analiza w podgrupach 149

Tabela 33. Średni wynik parametrów dotyczących wrażliwości na insulinę na początku badania i po terapii metreleptyną.....150

Tabela 34. Średni wynik parametrów dotyczący wydzielania insuliny i zużycia glukozy na początku badania i po terapii metreleptyną.....154

Tabela 35. Średnie stężenie hormonów na początku badania i po terapii metreleptyną 156

Tabela 36. Mediana stężenia hormonów na początku badania i po terapii metreleptyną 158

Tabela 37. Średni wynik dotyczący zastosowania leczenia wspomagającego na początku badania i po terapii metreleptyną.....159

Tabela 38. Mediana zastosowania leczenia wspomagającego na początku badania i po terapii metreleptyną 161

Tabela 39. Częstość zastosowania leczenia wspomagającego na początku badania i po terapii metreleptyną 163

Tabela 40. Średni wynik dotyczący zastosowania leczenia wspomagającego na początku badania i po terapii metreleptyną.....165

Tabela 41. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie metreleptyną.....165

Tabela 42. Zmiany w zakresie hiperfagii 168

Tabela 43. Średni wynik parametrów dotyczących masy i składu ciała na początku badania i po terapii metreleptyną 170

Tabela 44. Mediana wyników parametrów dotyczących masy i składu ciała na początku badania i po terapii metreleptyną.....173

Tabela 45. Średni wynik parametrów dotyczących masy ciała względem wartości początkowych.....174

Tabela 46. Średni wynik parametrów dotyczących poboru energii na początku badania i po terapii metreleptyną.....175

Tabela 47. Średni wynik parametrów dotyczących spożycia pokarmu na początku badania i po terapii metreleptyną.....176

Tabela 48. Zmiana wskaźnika *Z-score* wzrostu do wieku po 12 miesiącach terapii względem wartości początkowych.....177

Tabela 49. Mediana wskaźnika *Z-score* wzrostu do wieku na początku badania i po terapii metreleptyną.....178

Tabela 50. Wyniki parametrów wątrobowych na początku badania i po terapii metreleptyną.....179

Tabela 51. Wyniki parametrów wątrobowych na początku badania i po terapii metreleptyną.....181

Tabela 52. Zmiana wyników parametrów wątrobowych po 12 miesiącach terapii względem wartości początkowej.....183

Tabela 53. Zmiana wyników parametrów wątrobowych po 12 miesiącach terapii względem wartości początkowej – analiza w podgrupach.....183

Tabela 54. Częstość występowania NASH.....184

Tabela 55. Średni wynik NASH i NAS.....185

Tabela 56. Zmiana wyników dotyczących wątroby.....186

Tabela 57. Średni wynik parametrów histologicznych wątroby na początku badania i po terapii metreleptyną.....188

Tabela 58. Częstość występowania zmian w parametrach histologicznych wątroby .191

Tabela 59. Średni wynik dotyczący objętości i tkanki tłuszczowej wątroby na początku badania i po terapii metreleptyną.....194

Tabela 60. Średni wynik parametrów dotyczących funkcjonowania nerek na początku badania i po terapii metreleptyną.....196

Tabela 61. Średni wynik parametrów dotyczących funkcjonowania nerek na początku badania i po terapii metreleptyną.....200

Tabela 62. Średni wynik w skali depresji Becka na początku badania i po terapii metreleptyną 202

Tabela 63. Średni wynik parametrów metabolicznych wśród chorych na GLD w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia 205

Tabela 64. Częstość występowania docelowych wartości parametrów metabolicznych wśród chorych na GLD w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia 206

Tabela 65. Średnie stężenie hormonów wśród chorych na GLD w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia 208

Tabela 66. Średni wynik parametrów dotyczących funkcjonowania wątroby wśród chorych na GLD w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia.....210

Tabela 67. Średni wynik parametrów dotyczących funkcjonowania nerek wśród chorych na GLD w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia.....212

Tabela 68. Częstość występowania docelowych parametrów dotyczących funkcjonowania nerek wśród chorych na GLD w podziale na podgrupy chorych wczesnego i późnego leczenia 212

Tabela 69. Częstość występowania zgonów 214

Tabela 70. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych 214

Tabela 71. Częstość występowania działań niepożądanych 215

Tabela 72. Częstość występowania ciężkich TEAE 217

Tabela 73. Częstość występowania TEAE 218

Tabela 74. Zmiana masy ciała względem wartości początkowej.....223

Tabela 75. Częstość występowania zgonów 226

Tabela 76. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych na lipodystrofię 227**

Tabela 77. Częstość występowania TEAE u chorych na lipodystrofię 229

Tabela 78. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych na lipodystrofię 232

Tabela 79. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Myalepta® (metreleptyna) 240

Tabela 80. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych metreleptyną 246

Tabela 81. Rozpowszechnienie zmian metabolicznych i nieprawidłowości narządowych.....266

Tabela 82. Szacowane zmniejszenie dawki leków u chorych z GLD leczonych MET ..272

Tabela 83. Szacowane zmniejszenie dawki leków u chorych z PLD leczonych MET ..272

Tabela 84. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla metreleptyny w populacji docelowej 273

Tabela 85. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez Pubmed.....274

Tabela 86. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.....274

Tabela 87. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library 275

Tabela 88. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych 277

Tabela 89. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy 278

Tabela 90. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 284

Tabela 91. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów 345

Tabela 92. Kryteria Cook 353

Tabela 93. Skala AMSTAR 2 353

Tabela 94. Ocena jakości danych wg skali Jadad 355

Tabela 95. Ocena jakości danych wg skali NICE 355

Tabela 96. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych 355

Tabela 97. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych 356

Tabela 98. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane 358

Tabela 99. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii[1] 359

Tabela 100. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych 360

Tabela 101. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych 360

Tabela 102. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* 361

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji 27

Rysunek 2. Porównanie czasu do wystąpienia zgonu w grupie chorych stosujących MET z grupą chorych nieleczonych MET (populacja ogólna).....72

Rysunek 3. Porównanie ryzyka zgonu oszacowanego za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a w grupie chorych stosujących MET z grupą chorych nieleczonych MET (populacja ogólna) 73

Rysunek 4. Porównanie czasu do wystąpienia zgonu w grupie chorych stosujących MET z grupą chorych nieleczonych MET (populacja GLD).....74

Rysunek 5. Porównanie ryzyka zgonu oszacowanego za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a w grupie chorych stosujących MET z grupą chorych nieleczonych MET (populacja GLD) 75

Rysunek 6. Analiza wrażliwości ryzyka zgonu w grupie chorych stosujących MET z grupą chorych nieleczonych MET – HR wraz z 95% przedziałami ufności.....76

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ADA 2007	American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 2007, 30(1): 42-47
ADA 2020	American Diabetes Association, Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020, 43 (1): 14-31
Adamski 2021	Adamski K., Cook K., Gupta D. i in., Effects of metreleptin in patients with lipodystrophy with and without baseline concomitant medication use, Current Medical Research and Opinion 2021, DOI: 10.1080/03007995.2021.1976125
Ai 2001	Ai M. i in., Relationship between plasma insulin concentration and plasma remnant lipoprotein response to an oral fat load in patients with type 2 diabetes, J Am Coll Cardiol. 2001 Nov 15; 38 (6): 1628-32
Akinci 2019	Akinci B., Oral E.A., Neidert A., et al., Comorbidities and Survival in Patients With Lipodystrophy: An International Chart Review Study. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(11):5120–35.
Akici 2024	Akinci B, Gular MC, Oral EA. Lipodystrophy Syndromes: Presentation and Treatment, 2024 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513130/ (data dostępu: 02.09.2026 r.)
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, 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, MAHTA, Warszawa 2021
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
Button 2015	Button K.S., Kounali D., Thomas L. i in. Minimal clinically important difference on the Beck Depression Inventory--II according to the patient's perspective. Psychol Med. 45(15):3269-79, 2015
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017 https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 26.08.2026 r.)
EMA 2012	European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 14 May 2012, 1-28
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 19.08.2026 r.)
Giannini 2005	Giannini E.G., Testa R., Savarino V., Liver enzyme alteration: a guide for clinicians, CMAJ, 172(3):367-79, 2005
Goldenshluger 2021	Goldenshluger A, Constantini K, Goldstein N, i in., Effect of Dietary Strategies on Respiratory Quotient and Its Association with Clinical Parameters and Organ Fat Loss: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2021; 13(7):2230
Gutch 2015	Gutch M., Kumar S., Razi S.M. i in., Assessment of insulin sensitivity/resistance, Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2015, 19 (1): 160-164
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024).

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	Cochrane, 2024. www.training.cochrane.org/handbook. (data dostępu: 20.08.2026 r.))
Kempf 2017	Kempf L., Goldsmith J.C., Temple R., Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders, Am J Med Genet A. 2018, 176(4): 773-783
Lala 2023	Lala V., Zubair M., Minter. D.A., Liver Function Tests, StatPearls 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/ (data dostępu: 20.08.2026 r.)
Lenters-Westra 2014	Lenters-Westra E., Schindhelm R.K., Bilo H.J.G i in., Differences in interpretation of haemoglobin A1c values among diabetes care professionals, NJM 2014, vol. 72, No 9, 462-66
Levey 2019	Levey A.S., Gansevoort R.T., Coresh J., i in., Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency, Am J Kidney Dis. 75(1):84-104, 2019
Li 2014	Li H., Yuan X., Liu L., i in., Clinical Evaluation of Various Thyroid Hormones on Thyroid Function, International Journal of Endocrinology, 2014
Lin 2011	Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J. i in., Performance of the Aspartate Aminotransferase-to Platelet Ratio Index for the Staging of Hepatitis C-Related Fibrosis: An Updated Meta-Analysis, Hepatology 2011, 53(3):726-736
Ma 2009	Ma X., Holalkere N. S., Kambadakone A. i in., Imaging-based Quantifi cation of Hepatic Fat: Methods and Clinical Applications, RadioGraphics 2009, 29: 1253–1280
Meehan 2016	Meehan C.A., Cochran E., Kassai A. i in., 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
Park 2017	Park M., Kim D., Park B. i in., Impact of preoperative visceral fat proportion on type 2 diabetes in patients with low body mass index after gastrectomy, August 2017, Volume 13, Issue 8, Pages 1361-1368
PES 2016	Brown R.J., Chair C., Araujo-Vilar D. i in., The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab, December 2016, 101(12):4500-4511
PRISMA	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram, (data dostępu: 26.08.2026 r.)
PTD 2020	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020, Diabetologia Praktyczna 2020, 6 (1): 1-114
PTD 2021	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Diabetologia Praktyczna 2021, 7 (1): 1-121
Puri 2012	Puri P., Sanyal A.J., Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Definitions, Risk Factors, and Workup, Clinical Liver Disease, Vol. 1, No. 4, 2012
[redacted]	[redacted]
Rodriguez 2015	Rodriguez A.J., Mastronardi C.A., Paz-Filho G.J., New advances in the treatment of generalized lipodystrophy: role of metreleptin, Therapeutics and Clinical Risk Management 2015; 11:1391-1400
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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 ceny zbytu netto, o objęcie

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shahbaz 2020	Shahbaz H., Gupta M., Creatinine Clearance, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544228/ (data dostępu: 20.08.2026 r.)
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C.,.Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008: 1-8
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
Sugiyama 2018	Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., Dapagliflozin Reduces Fat Mass without Affecting Muscle Mass in Type 2 Diabetes., J Atheroscler Thromb. 2018 Jun 1; 25 (6): 467-476.
Ustawa o refundacji	Ustawa 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.)
Van der Borght 2026	Van der Borght E., Van der Schueren B., Vangoitsenhoven R. i in., Case Report: Twenty years of metreleptin therapy in congenital generalized lipodystrophy type 1: the longest reported follow-up to date. Front Endocrinol (Lausanne). 2026 May
Vart 2016	Vart P., Grams M.E., Measuring and Assessing Kidney Function, Semin Nephrol. 2016, 36 (4): 262-72
Vergès 2009	Vergès B., Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL., Fundam Clin Pharmacol. 2009 Dec; 23 (6): 681-5
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 20.08.2026 r.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Zhong 2020	Zhong L.K., Zhang G., Luo S.Y. i in., The value of platelet count in evaluating the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B, J Clin Lab Anal 2020, 34:e23270
ZIN 2019	Zorginstituut Netherlands, Relative effectiveness report metreleptin (Myalepta®) for treatment of lipodystrophy, 2019
Badania włączone do analizy	
Akinci 2021a	Akinci B, Subauste A, Ajluni N i in. Metreleptin therapy for nonalcoholic steatohepatitis: Open-label therapy interventions in two different clinical settings. Med. 2021 Jul 9;2(7):814-835. doi: 10.1016/j.medj.2021.04.001. Epub 2021 May 12.
Alfadhel 2026	Alfadhel M, Alsagheir A, Al Shidhani A i in. Effect of metreleptin treatment in congenital generalized lipodystrophy: a retrospective analysis from the MENA region. J Endocrinol Invest. 2026 Jul 27. doi: 10.1007/s40618-026-02977-2.
Brown 2017	Brown R.J., Meehan C.A., Cochran E. et al., Effects of Metreleptin in Pediatric Patients With Lipodystrophy, J Clin Endocrinol Metab. 2017, 102(5): 1511-1519
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

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Brush 2024	Brush M., Auh S., Cochran E. i in., Effects of Metreleptin in Patients With Generalized Lipodystrophy Before vs After the Onset of Severe Metabolic Disease, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2024
Cook 2021a	Cook K, Ali O., Akinci B. et al., Effect of Leptin Therapy on Survival in Generalized and Partial Lipodystrophy: A Matched Cohort Analysis, J Clin Endocrinol Metab. 2021
Ebihara 2025	Ebihara K, Hata T, Sato Y, Miyano M.Postmarketing Surveillance of the Safety and Effectiveness of Metreleptin in Patients with Lipodystrophy in Japan. J Endocr Soc. 2025 Dec 23;10(2):bvaf216. doi: 10.1210/jendso/bvaf216. eCollection 2026 Feb.
FHA101 (Ajluni 2016)	Ajluni N., Dar M., Xu J., i in., Efficacy and Safety of Metreleptin in Patients with Partial Lipodystrophy: Lessons from an Expanded Access Program, J Diabetes Metab. 2016
Gupta 2017	Gupta N., Asi N., Farah W. i in., Clinical Features and Management of Non-HIV–Related Lipodystrophy in Children: A Systematic Review, J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102 (2): 363-374
Javor 2005	Javor E.D., Cochran E.K., Musso C. et al., Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy, Diabetes. 2005, 54(7): 1994-2002
Javor 2005a	Javor E.D., Ghany M.G., Cochran E.K. et al., Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy, Hepatology. 2005, 41(4): 753-60
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
Mosbah 2022	Mosbah H., Vantyghem M.C., Nobécourt E. i in., Therapeutic indications and metabolic effects of metreleptin in patients with lipodystrophy syndromes: Real-life experience from a national reference network, Diabetes Obes Metab. 2022; 24:1565-1577
[redacted]	[redacted]
Oral 2019	Oral E.A., Gorden P., Cochran E. et al., Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy, Endocrine. 2019, 64(3): 500-511
Rodríguez 2014	Rodríguez AJ, Neeman T, Giles AG i in. Leptin replacement therapy for the treatment of non-HAART associated lipodystrophy syndromes: a meta-analysis into the effects of leptin on metabolic and hepatic endpoints. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014 Nov;58(8):783-97. doi: 10.1590/0004-2730000003174. Epub 2014 Nov 1
Safar Zadeh 2013	Safar Zadeh E., Lungu A.O., Cochran E.K. et al., The liver diseases of lipodystrophy: the long-term effect of leptin treatment, J Hepatol. 2013, 59(1): 131-7
Semple 2023	Semple R., Patel K., Auh S. i in., Genotype-stratified treatment for monogenic insulin resistance: a systematic review, Communications medicine 2023, 3(134):1-11
Simha 2012	Simha V., Subramanyam L., Szczepaniak L. et al., Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety, J Clin Endocrinol Metab. 2012, 97(3): 785-92
Vatier 2016	Vatier C., Fetita S., Boudou P. et al., One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes, Diabete,s Obes Metab. 2016, 18(7): 693-7

Odwołanie	Opis bibliograficzny
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(5):685-693
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2026	European database of suspected adverse drug reaction reports, metreleptin (Myalepta®), 2024, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 26.08.2026 r.)
AEMS 2026	FDA Adverse Event Monitoring System – Public Dashboard for Drugs and Biologics, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis (data dostępu: 26.08.2026 r.)
ChPL Myalepta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myalepta®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/myalepta-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 26.08.2026 r.)
EMA 2018	European Medicines Agency, Assessment report Myalepta®, 2018
FDA 2024	Food and Drug Administration, MYALEPT® (metreleptin) for injection for subcutaneous use, 2024, https://resources.chiesiusa.com/Myalept/MYALEPT_PI.pdf (data dostępu: 26.08.2026 r.)
WHO UMC 2026	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 26.08.2026 r.)