Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

WYDZIAŁ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

# Wniosek o objęcie refundacją leku **Myalepta (metreleptyna)** w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)”

## Analiza weryfikacyjna

OTAP.4131.9.2026

Data ukończenia: 7 października 2026 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Exceed Orphan sp. z o. o.).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Exceed Orphan sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Exceed Orphan sp. z o. o.*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy**.*

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

[1] podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)

[2] podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.).

# Wykaz wybranych skrótów

| | |
|---|---|
| **Agencja / AOTMiT** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| **AE** | analiza ekonomiczna |
| **AEs** | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| **AGL** | zespół Lawrence'a (acquired generalized lipodystrophy) |
| **AKL** | analiza kliniczna |
| **ALAT** | aminotransferaza alaninowa |
| **ALCL** | chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (anaplastic large cell lymphoma) |
| **APL** | zespół Barraquer-Simons (acquired partial lipodystrophy) |
| **AspAT** | aminotransferaza asparaginianowa |
| **AWA** | analiza weryfikacyjna Agencji |
| **AWB** | analiza wpływu na budżet |
| **BSC** | terapia wspomagająca (Best Supportive Care) |
| **CDA-AMC** | Canadian Drug Agency |
| **CD** | cena detaliczna |
| **CGL** | zespół Berardinelli-Seip (congenital generalized lipodystrophy) |
| **CHB** | cena hurtowa brutto |
| **ChPL** | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| **CI** | przedział ufności (confidence interval) |
| **CUA** | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| **CUR** | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio) |
| **CZN** | cena zbytu netto |
| **DPP4** | inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 |
| **EMA** | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| **FDA** | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| **FPLD** | rodzinna lipodystrofia częściowa (familial partial lipodystrophy) |
| **FPLD2** | zespół Dunninga (rodzinna lipodystrofią częściowa typu 2) |
| **G-BA** | Gemeinsame Bundesausschuss |
| **GLD** | uogólniona lipodystrofia (general lipodystrophy) |
| **GUS** | Główny Urząd Statystyczny |
| **HAS** | Haute Autorité de Santé |
| **HbA1c** | hemoglobina glikowana |
| **HR** | iloraz hazardów (hazard ratio) |
| **HTA** | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| **ICER** | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio) |
| **ICUR** | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| **IQWiG** | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| **Komparator** | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| **LD** | lipodystrofia |
| **Lek** | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750) |
| **LOCF** | przeniesiona wartość z ostatniej obserwacji (last observation carried forward) |
| **MC** | średnia zmiana (mean change) |
| **MD** | różnica średnich (mean difference) |
| **MZ** | Ministerstwo Zdrowia |
| **NAFLD** | niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (non-alcoholic fatty liver disease) |
| **NASH** | niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (non-alcoholic steatohepatitis) |
| **nd** | nie dotyczy |
| **NFZ** | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| **NICE** | National Institute for Health and Care Excellence |
| **OGTT** | doustny test tolerancji glukozy |
| **OR** | iloraz szans (odds ratio) |

| | |
|---|---|
| **PES** | Pediatric Endocrine Society |
| **PKB** | produkt krajowy brutto |
| **PLC** | placebo |
| **PLD** | Częściowa lipodystrofia (partial lipodystrophy) |
| **PO** | poziom odpłatności |
| **PRISIS** | French National Reference Center for Rare Diseases of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity |
| **PSUR** | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report) |
| **QALY** | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| **Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836) |
| **Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych** | 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 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345) |
| **RCT** | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| **RR** | ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| **RSS** | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| **SAE** | ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event) |
| **SD** | odchylenie standardowe (standard deviation) |
| **SGLT2** | Inhibitory SGLT2, flozyny |
| **SMC** | Scottish Medicines Consortium |
| **Technologia** | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| **TG** | triglicerydy |
| **UCZ** | urzędowa cena zbytu |
| **URPL** | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| **Ustawa o refundacji** | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.) |
| **Ustawa o świadczeniach** | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.) |
| **WDŚ** | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| **WES** | sekwencjonowanie całego egzomu (whole exome sequencing) |
| **WHO** | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| **WLF** | wysokość limitu finansowania |
| **Wnioskodawca** | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| **Wytyczne AOTMiT** | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

# Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 5
1. Informacje o wniosku ... 7
2. Kluczowe informacje i wnioski ... 9
3. Problem decyzyjny ... 15
3.1. Technologia wnioskowana ... 15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 20
4. Ocena analizy klinicznej ... 21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 21
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 22
4.1.1.2. Ocena badań ... 27
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników ... 28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 29
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności ... 29
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 43
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 46
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 46
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 46
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 47
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 48
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 48
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 48
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 49
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 49
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej ... 50
5.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 52
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 53
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet ... 53
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 53
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 53
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet ... 54
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 54
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 55
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 56
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet ... 56
6.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 57

7. Uwagi do zapisu programu lekowego ..... 58
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ..... 61
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ..... 64
10. Źródła ..... 66

# 1. Informacje o wniosku

| | |
|---|---|
| Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami | 18.06.2026 r.<br>PLR.4500.328.2026.17.DGO<br>PLR.4500.329.2026.17.DGO<br>PLR.4500.330.2026.17.DGO |

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001428;
  - Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,8 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001404;
  - Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 11,3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001398
- Wnioskowane wskazanie:
  zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

- Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001428: [redacted]
- Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,8 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001404: [redacted]
- Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 11,3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001398: [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

_ TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Włochy

Wnioskodawca

Exceed Orphan sp. z o. o.
ul. Grójecka 208
02-390 Warszawa
Polska

# 2. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Myalepta (metreleptyna) we wskazaniu wynikającym z treści nowego programu lekowego, uzgodnionego z MZ: „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)".

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Myalepta (metreleptyna) jest zbliżone[3] do wskazania rejestracyjnego: Myalepta jest zarejestrowana w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u pacjentów z lipodystrofią (LD):

- z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD (ang. *Berardinelli-Seip syndrome*) lub nabytą uogólnioną LD (ang. Lawrence syndrome), u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i powyżej;
- 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.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. Wnioskodawca nie zaproponował mechanizmu dzielenia ryzyka.

**Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Myalepta (metreleptyna)**

| Wariant | Opakowanie | CZN [PLN] | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | WLF [PLN] | PO [PLN] | WDŚ [PLN] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bez RSS | Myalepta 3 mg | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | bezpłatnie | [redacted] |
| | Myalepta 5,8 mg | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | [redacted] |
| | Myalepta 11,3 mg | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | [redacted] |

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Wnioskowana technologia medyczna nie jest obecnie refundowana w Polsce.

### Problem zdrowotny [4] [5]

Lipodystrofia to heterogenna grupa rzadkich chorób endokrynologicznych, które charakteryzują się uogólnioną lub miejscową utratą tkanki tłuszczowej (lipoatrofią), związaną z zaburzeniami metabolicznymi z insulinoopornością, nieprawidłową tolerancją glukozy lub cukrzycą i hipertriglicerydemią, zwiększającą ryzyko stłuszczeniowego zapalenia wątroby i ostrego zapalenia trzustki. W niektórych postaciach lipoatrofia jest związana z selektywną hipertrofią innych obszarów gromadzenia tkanki tłuszczowej. Często występują kliniczne objawy insulinooporności. Opisano postaci lipodystrofii genetycznie uwarunkowane, jak i nabyte. Zespoły lipodystrofii są zróżnicowane i rozpoznaje się je na podstawie fenotypu klinicznego, uzupełnionego w niektórych przypadkach badaniami genetycznymi. Pacjenci cierpiący na większość zespołów lipodystrofii powinni co roku poddawać się badaniom przesiewowym pod kątem cukrzycy, dyslipidemii oraz chorób wątroby, nerek i serca. Dieta ma kluczowe znaczenie w leczeniu powikłań metabolicznych związanych z lipodystrofią.

Rozpowszechnienie choroby szacuje się na 2,63 przypadków na milion (odpowiednio 0,96 i 1,67 przypadków na milion dla GL i PL) urodzeń. Szacowana przez prof. Przemysławę Jarosz-Chobot polska populacja to ok 5 przypadków GLD i 80 przypadków PLD.

**Tabela 2. Rodzaje lipodystrofii objęte wskazaniem ChPL Myalepta**

| Typ lipodystrofii | | Charakterystyka | Rozpowszechnienie[6] | Najważniejsze obciążenia |
|---|---|---|---|---|
| **Lipodystrofia uogólniona** | **zespół Berardinelli-Seip** (ang. *congenital generalized lipodystrophy*, CGL)[7] | Wrodzona uogólniona lipodystrofia. Niemal całkowity brak tkanki tłuszczowej od urodzenia lub wczesnego niemowlęctwa. Choroba genetyczna o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym | Od ok. 1/1mln do 1/10 mln urodzeń (odnotowano 500-600 przypadków w światowej literaturze medycznej). | Najcięższa metabolicznie postać lipodystrofii: ciężka insulinooporność, cukrzyca, hipertriglicerydemia, stłuszczenie i marskość wątroby, kardiomiopatia, choroby sercowo-naczyniowe, skrócenie długości życia. |

[3] Rozbieżności między wskazaniem wnioskowanym a zapisami w ChPL Myalepta zostały omówione w rozdz. 7. *Uwagi do zapisu programu lekowego* w niniejszej AWA oraz w części *Uwagi do zapisów programu lekowego* w niniejszym rozdziale.
[4] orpha.net
[5] PES 2016
[6] Chiquette 2017
[7] https://rarediseases.org/rare-diseases/congenital-generalized-lipodystrophy/

| Typ lipodystrofii | | Charakterystyka | Rozpowszechnienie[6] | Najważniejsze obciążenia |
|---|---|---|---|---|
| | **zespół Lawrence'a** (ang *acquired generalized lipodystrophy*, AGL)[8] | Nabyta uogólniona lipodystrofia. Utrata tkanki tłuszczowej pojawia się po urodzeniu, zwykle w dzieciństwie lub okresie dojrzewania. Często związana z autoimmunizacją lub zapaleniem tkanki tłuszczowej. | Opisano ponad 100 przypadków na świecie; częściej u kobiet (ok. 3:1). | Ciężka insulinooporność, cukrzyca, *acanthosis nigricans* (schorzenie skóry z przebarwieniem i hiperkeratozą, szczególnie w obszarach fałd skórnych), hipertriglicerydemia. Dodatkowo częste choroby autoimmunologiczne (np. zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby). |
| **Lipodystrofia częściowa (PLD)** | **zespół Barraquer-Simons** (ang. *acquired partial lipodystrophy*, APL)[8] | Nabyta częściowa lipodystrofia. Stopniowa utrata tłuszczu rozpoczyna się w późniejszym dzieciństwie lub w okresie dojrzewania, zwykle na twarzy, szerząc się ku dołowi (szyja, ramiona, klatka piersiowa). Dolna połowa ciała zwykle bez zmian. | Opisano ok. 250 przypadków. W Europie < 1/100 tys., a wg części źródeł 1-9/1 mln. Choroba częstsza u kobiet (4:1). | Metaboliczne powikłania występują rzadziej niż w innych lipodystrofiach, natomiast charakterystyczne jest wysokie ryzyko nefropatii, zwłaszcza błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek. Częste są zaburzenia układu dopełniacza, choroby autoimmunologiczne (15%), NASH/NAFLD (61%). Choroba wywiera znaczny wpływ na wygląd i jakość życia pacjentów. |
| | **Rodzinna lipodystrofia częściowa** (ang. *familial partial lipodystrophy*, FPLD)[9] | Dziedziczna częściowa utrata tkanki tłuszczowej, najczęściej ujawniająca się w okresie pokwitania. Typowo dotyczy kończyn, pośladków, tułowia z jednoczesnym odkładaniem tłuszczu w obrębie głównie szyi i twarzy. Najczęściej związana z mutacjami LMNA (typ Dunnigan). | Szacowana na około 1/1 tys. – 1/1 mln, jednak nowsze analizy sugerują, że może być znacznie częstsza i niedodiagnozowana lub błędnie zdiagnozowana. | Ciężka insulinooporność, cukrzyca, hipertriglicerydemia, stłuszczenie wątroby, zapalenie trzustki. U kobiet częste PCOS, hiperandrogenizm, zaburzenia płodności. W niektórych podtypach występują także powikłania kardiologiczne. |

Skróty: NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *non-alcoholic fatty liver disease*); NASH – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. *non-alcoholic steatohepatitis);* PCOS – zespół policystycznych jajników

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał jako technologię alternatywną dla wnioskowanej technologii terapię wspomagającą (*Best Supportive Care,* BSC), obejmującą leki hipoglikemizujące: metforminę, insulinę, pochodne sulfonylomocznika, tiazolidinediony; leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi: statyny i fibraty, leki wiążące kwasy żółciowe; leki hipotensyjne: blokery receptora angiotensyny lub inhibitory konwertazy angiotensyny. Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów jest zasadny, ale niepełny. Szczegóły w rozdz. 3.3 niniejszej AWA.

### Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię prof. dr hab. n. med. Przemysławy Jarosz-Chobot, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Jako najważniejsze problemy terapeutyczne prof. Jarosz-Chobot wskazała brak możliwości uzupełnienia niedoboru leptyny oraz trudności w uzyskaniu kontroli metabolicznej – szczególnie u pacjentów z uogólnioną LD i ciężką insulinoopornością/hipertriglicerydemią. Profesor zaznaczyła, że pacjenci, u których zaburzenia metaboliczne nie są wynikiem niedoboru leptyny nie odniosą korzyści z terapii metreleptyną. Według profesor, przeprowadzanie kwalifikacji do leczenia metreleptyną w ośrodkach posiadających doświadczenie w leczeniu lipodystrofii niweluje ryzyko niewłaściwego zastosowania interwencji. Według eksperta obecnie podstawą postępowania terapeutycznego jest leczenie żywieniowe w połączeniu z aktywnością fizyczną jednak nie prowadzi ono do uzupełnienia niedoboru leptyny.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące efektów związanych z przebiegiem lub nasileniem lipodystrofii, wskazane przez prof. Przemysławę Jarosz-Chobot.

**Tabela 3. Minimalna istotna klinicznie różnica dla poszczególnych punktów końcowych, wskazana przez prof. Przemysławę Jarosz-Chobot (Konsultant Wojewódzką w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej)**

| Punkt końcowy | Minimalna istotna klinicznie różnica |
|---|---|
| **HbA1c** | „≥ 0,5 punktu procentowego redukcji; u dzieci z prawidłowym HbA1c wyjściowo – obiektywna stabilizacja metaboliczna/brak pogorszenia" lub |

[8] https://rarediseases.org/rare-diseases/acquired-lipodystrophy/#complete-report
[9] https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-partial-lipodystrophy/#complete-report

| Punkt końcowy | Minimalna istotna klinicznie różnica |
|---|---|
| **Triglicerydy (TG)** | „≥ 15% redukcji; największe prawdopodobieństwo istotnej odpowiedzi przy ciężkiej hipertriglicerydemii, szczególnie TG ≥ 500 mg/dl lub poprawa parametrów klinicznych u dzieci bez zaburzeń metabolicznych (HbA1c, triglicerydy) w momencie rozpoczęcia leczenia)” |
| **Zapotrzebowanie na insulinę** | „Bez oceny; ewentualnie parametr dodatkowy przy konieczności insulinoterapii” |
| **Stłuszczenie/objętość wątroby** | „Zmniejszenie zawartości tłuszczu lub objętości wątroby, oceniane obiektywną metodą obrazową; parametr dodatkowy” |

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 18 publikacji dotyczących badań pierwotnych, przy czym nie zidentyfikowano badań z randomizacją. Podstawę oceny skuteczności metreleptyny (MET) stanowiły przede wszystkim wyniki jednoramiennego badania rejestracyjnego NIH 991265/20010769, przedstawione odrębnie dla chorych na lipodystrofię uogólnioną (GLD) i częściową (PLD), oraz porównanie MET z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) opisane w publikacji Cook 2021a. W porównaniu tym wykorzystano dane chorych leczonych MET pochodzące z badań NIH 991265/20010769 i NCT01778556 oraz historyczną grupę kontrolną z badania naturalnego przebiegu choroby Akinci 2019. [redacted] Pozostałe dowody pochodziły głównie z badań jednoramiennych oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu Cook 2021a nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w czasie do wystąpienia zgonu między chorymi leczonymi i nieleczonymi MET, zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji GLD. Po uwzględnieniu zmiennych (rodzaju lipodystrofii, wieku, stężenia triglicerydów, podwyższonego stężenia HbA1c, wystąpienia ≥1 epizodu zapalenia trzustki oraz obecności nieprawidłowości dotyczących serca lub nerek) w modelu Coxa w populacji ogólnej wykazano istotne statystycznie (IS), o 65% mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych MET w porównaniu z pacjentami nieleczonymi MET [HR=0,348 (95%CI: 0,134; 0,900), p=0,029]. W populacji GLD nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka zgonu.

[redacted]

W badaniu NIH 991265/20010769 największą i najbardziej spójną poprawę parametrów metabolicznych obserwowano u chorych na GLD. W 12. mies./LOCF wykazano zmniejszenie stężenia HbA1c [FAS: MC=-2,2±2,15%, p≤0,001; CFAS: MC=-1,9±1,81%, p≤0,001], triglicerydów na czczo [FAS: MC=-32,1±71,28%, p=0,001; CFAS: MC=-26,5±76,17%, p=0,026] i FPG [FAS: MC=-3,0±4,72 mmol/l, p≤0,001; CFAS: MC=-2,3 mmol/l, p≤0,001]. Wśród chorych na GLD w 12. mies. wykazano także IS zmniejszenie poziomu ALAT [MC=-53,1±126,6 j./l; p=0,010] oraz objętości wątroby [MC=-33,8%; p≤0,001]. Nie wykazano IS zmiany poziomu AspAT względem wartości początkowej. Odnotowano również zmniejszenie stężenia cholesterolu, OGTT i insuliny na czczo, jednak nie przedstawiono dla nich wartości p. Wśród chorych na GLD przerwanie stosowania insuliny odnotowano u 16 z 39 chorych (41,0%), doustnych leków przeciwcukrzycowych u 7 z 32 chorych (21,9%), natomiast leków obniżających stężenie lipidów u 8 z 34 chorych (23,5%). Obecność przeciwciał anty-MET stwierdzono u 48 z 50 chorych (96,0%), natomiast przeciwciała neutralizujące wystąpiły u 25 z 50 chorych (50,0%).

W badaniu NIH 991265/20010769 w populacji PLD w 12. mies./LOCF w populacji FAS wykazano zmniejszenie stężenia HbA1c [MC=-0,6±1,21%; p=0,005]. Po wykluczeniu danych jednego chorego również wykazano IS zmniejszenie stężenia HbA1c [MC=-0,6±1,22%; p=0,005]. Nie wykazano natomiast IS zmian stężenia HbA1c w populacji CFAS, a także triglicerydów ani FPG w populacjach FAS i CFAS. Po wykluczeniu danych jednego chorego wykazano zmniejszenie stężenia triglicerydów [MC=-20,8±47,93%; p=0,013]. W podgrupie 1 PLD w 12.

mies./LOCF wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia HbA1c w populacji FAS [MC=-0,9±1,22%; p<0,001], po wykluczeniu danych jednego chorego [MC=-0,9±1,23%; p<0,001] oraz w populacji CFAS [MC=-0,7±0,69%; p=0,008]. IS zmniejszenie stężenia triglicerydów wykazano w populacji CFAS [MC=-34,0±31,44%; p<0,001] oraz po wykluczeniu danych jednego chorego [MC=-37,4±30,81%; p=0,001], natomiast wyniki w populacji FAS nie były IS. W podgrupie 1 PLD odnotowano IS zmniejszenie poziomu FPG względem wartości początkowej w 12. miesiącu/LOCF w populacji FAS [MC=-1,8 mmol/l; p=0,023]. W podgrupie 2 PLD w 12. mies./LOCF w populacji FAS wykazano IS zmniejszenie stężenia HbA1c [MC=-1,0%; p=0,003] oraz triglicerydów na czczo [FAS: MC=-42,8%; p<0,001]. W populacji PLD wykazano również IS zmniejszenie objętości wątroby [MC=-13,4%; p=0,004], w tym w podgrupie 1 PLD [MC=-12,4%; p=0,011]. W populacji PLD ogółem oraz w podgrupie 1 PLD zmiany poziomu ALAT i AspAT względem wartości początkowych nie były IS. Odnotowano również zmniejszenie stężenia cholesterolu i OGTT, a także odnotowano niewielki wzrost stężenia insuliny na czczo, jednak nie przedstawiono dla nich wartości p. Wśród chorych na PLD stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz leków obniżających stężenie lipidów przerwał 1 chory, odpowiednio spośród 28 (3,6%) i 34 chorych (2,9%). Żaden z 19 chorych na PLD stosujących insulinę w chwili rozpoczęcia badania nie przerwał insulinoterapii. W populacji PLD obecność przeciwciał anty-MET stwierdzono u 29 z 31 chorych (93,5%), a przeciwciała neutralizujące wystąpiły u 9 z 31 chorych (29,0%). W podgrupie 1 PLD przeciwciała anty-MET stwierdzono u 21 z 23 chorych (91,3%), natomiast przeciwciała neutralizujące wystąpiły u 6 z 23 chorych (26,1%).

Wyniki większości pozostałych badań jednoramiennych wskazywały na poprawę kontroli metabolicznej, parametrów lipidowych i stanu wątroby. W pojedynczych badaniach obserwowano również zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę, poprawę parametrów nerkowych, funkcji komórek β trzustki i wrażliwości na insulinę, a także zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych. Wczesne rozpoczęcie leczenia metreleptyną wiązało się z lepszą długoterminową kontrolą metaboliczną i potencjalnym ograniczeniem progresji włóknienia wątroby.

Interpretacja całości wyników wymaga jednak ostrożności ze względu na zróżnicowanie ocenianych populacji oraz niejednorodność uzyskanych wyników.

**Analiza bezpieczeństwa**

Do analizy bezpieczeństwa włączono badania jednoramienne (NIH 991265/20010769, publikacje: Brown 2018, Oral 2019; oraz: Ajluni 2016, Brown 2017, Akinci 2021a, Javor 2005), a także jedno badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (Mosbah 2022). W badaniu NIH 991265/20010769 częstość zdarzeń niepożądanych była podobna u chorych z GLD i PLD (89,4% vs 85,4%), jednak zdarzenia związane z leczeniem występowały częściej w GLD (48,5% vs 19,5%). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z leczeniem odnotowano wyłącznie u pacjentów z GLD (4,5%). Żaden z 4 zgłoszonych zgonów nie został uznany za związany z metreleptyną. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w grupie GLD były zmniejszenie masy ciała (22,7%), hipoglikemia (12,1%), spadek apetytu, zmęczenie i przeciwciała neutralizujące (po 6,1%). W PLD jedynymi działaniami związanymi z leczeniem występującymi u >5% pacjentów były hipoglikemia i zmęczenie (po 9,7%). Za związane z leczeniem SAE uznano trzy pojedyncze przypadki w GLD: nadciśnienie, niewydolność oddechową oraz chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ALCL). Na podstawie pozostałych badań jednoramiennych leczenie metreleptyną charakteryzowało się na ogół dobrym profilem bezpieczeństwa, a większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej zgłaszano hipoglikemię, reakcje w miejscu podania, zakażenia, nudności oraz utratę apetytu/spadek masy ciała. Ciężkie zdarzenia i zgony były rzadkie, dotyczyły głównie pacjentów z zaawansowaną chorobą podstawową i nie były uznawane za związane z leczeniem. Nie odnotowano nowych sygnałów bezpieczeństwa. W ciągu 11-letniej obserwacji w badaniu RWE (Mosbah 2022) odnotowano 4 zgony niezwiązane z leczeniem metreleptyną, 1 przypadek alergii skórnej skutkujący przerwaniem terapii oraz 1 przypadek przeciwciał neutralizujących po 45 miesiącach leczenia, związany z pogorszeniem kontroli metabolicznej.

**Analiza ekonomiczna**

Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (100 lat) dla porównania metreleptyny z leczeniem wspomagającym (BSC). Wyniki CUA wykazały, że stosowanie metreleptyny w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 4,57 mln zł/QALY.

Z uwagi na brak refundowanego we wnioskowanym wskazaniu (tj. uogólnionej lub częściowej lipodystrofii), aktywnego komparatora dla wnioskowanej technologii, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy progowi opłacalności są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu dla każdej prezentacji leku Myalepta.

[redacted] Największy wpływ na wartość ICUR miały założenia dotyczące [redacted] a prawdopodobieństwo jej opłacalności kosztowej wyniosło [redacted]

Jako główne ograniczenia analizy ekonomicznej należy wymienić:

- brak spójności w wyborze danych klinicznych polegający na przyjęciu korzystniejszych wyników dla HbA1c oraz jednakowego efektu redukcji triglicerydów w obu typach lipodystrofii, mimo różnic między populacjami i analizami FAS oraz CFAS;
- modelowanie długoterminowych korzyści metreleptyny na podstawie parametrów pośrednich, bez bezpośrednich i spójnych dowodów potwierdzających wpływ terapii na powikłania narządowe, przeżycie i śmiertelność;
- brak bezpośrednich danych dotyczących jakości życia pacjentów z lipodystrofią oraz wykorzystanie wartości użyteczności pochodzących głównie z modeli dla cukrzycy i jej powikłań.

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

**Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach (pacjenci stosują BSC) oraz scenariusz nowy, w którym założono finansowanie leku Myalepta (metreleptyna) w ramach wnioskowanego programu lekowego, w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią. Przyjęto, że metreleptyna będzie stosowana razem z BSC. Założono, że metreleptyna zostanie włączona do nowej grupy limitowej.

Wnioskodawca oszacował, iż w scenariuszu nowym w I roku refundacji [redacted] pacjentów będzie stosowało wnioskowaną technologię [redacted] a w II roku refundacji: [redacted]

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją leku Myalepta (metreleptyna) będzie związane z dodatkowymi kosztami zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Dodatkowe koszty NFZ wyniosą 28,23 mln zł w I roku i 30,55 mln zł w II roku refundacji (z perspektywy wspólnej odpowiednio: 28,23 mln zł i 30,54 mln zł).

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz udziałów wnioskowanej technologii w scenariuszu nowym. Należy zaznaczyć jednocześnie, że [redacted] (natomiast nie wpływały na zmianę wnioskowania z analizy): [redacted] Największy wzrost wydatków (zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej) powodowało uwzględnienie alternatywnych [redacted]

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Agencja zwraca uwagę, że kryteria kwalifikacji w proponowanym programie lekowym (PL) do leczenia metreleptyną są mniej precyzyjne niż zapisy ChPL Myalepta pod kątem włączanych populacji z różnymi rodzajami lipodystrofii. Zdaniem Agencji warto rozważyć doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji lub wskazanie zgodności populacji programu z populacją wskazaną w ChPL. Ponadto należy zwrócić uwagę na:

- niespójność kryteriów kwalifikacji i oceny skuteczności – do programu można zakwalifikować pacjentów na podstawie wyłącznie hiperinsulinemii, ale skuteczność leczenia ocenia się wyłącznie na podstawie wyników HbA1c i triglicerydów;
- niezgodność kryteriów oceny skuteczności z ChPL – brak oceny redukcji zapotrzebowania na insulinę (≥25%), która według ChPL stanowi minimalną odpowiedź kliniczną;
- pierwszą ocenę skuteczności zaplanowaną po 12 miesiącach terapii, podczas gdy ChPL wymaga oceny już po 6 miesiącach i ewentualnej modyfikacji dawkowania;
- niespójność programu w odniesieniu do populacji pediatrycznej – PL wymaga obecności zaburzeń metabolicznych jako warunku kwalifikacji, mimo że ChPL dopuszcza leczenie dzieci bez takich zaburzeń.

Jednocześnie kryteria wyłączenia jako odpowiedź kliniczną opisują „poprawę parametrów klinicznych – u dzieci bez zaburzeń metabolicznych […] w momencie rozpoczęcia leczenia”;
- nieprecyzyjne zapisy dot. odpowiedniej kontroli metabolicznej, wydolności narządowej, oceny stłuszczenia lub włóknienia wątroby;
- błędną jednostkę stężenia leptyny w kryterium kwalifikacji populacji dzieci.

Uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego zgłosiła także ekspert kliniczna, ankietowana przez Agencję: w zakresie kryteriów kwalifikacji, czasu leczenia pacjenta w programie, kryteriów wyłączenia, dawkowania oraz badań przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie.

W odpowiedzi na prośbę MZ, odnośnie parametrów metabolicznych stosowanych przy kwalifikacji pacjentów z częściową lipodystrofią Agencja wskazuje, iż wytyczne PES 2016 rekomendują rozważenie leczenia metreleptyną u pacjentów z częściową lipodystrofią jedynie w przypadku hipoleptynemii i ciężkich zaburzeń metabolicznych (HbA1c >8% i/lub TG >500 mg/dl), co stanowi bardziej restrykcyjne podejście niż zaproponowane w programie lekowym. Istotne przy kryterium oznaczenia TG jest doprecyzowanie, czy dotyczy ono oznaczeń na czczo. Należy podkreślić, że w lipodystrofii uogólnionej wytyczne nie wymagają spełnienia kryteriów metabolicznych, uznając metreleptynę za terapię pierwszego rzutu.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7. *Uwagi do zapisu programu lekowego* w niniejszej AWA.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (G-BA 2019) i 3 pozytywne warunkowe (NICE 2021, HAS 2019, CDA-AMC 2024). Wszystkie instytucje podkreślają istnienie niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej oraz poprawę kontroli metabolicznej po zastosowaniu interwencji. Warunki ograniczające zastosowanie metreleptyny dotyczą m.in. kryteriów laboratoryjnych (NICE 2021), obniżenia ceny (CDA-AMC 2024) i monitorowania nowych dowodów skuteczności (HAS 2019). Główne ograniczenia wskazywane przez agencje obejmują niską jakość dowodów, brak danych długoterminowych oraz niepewność efektywności kosztowej.

**<u>Dodatkowa prośba ze Zlecenia MZ</u>**

W ramach zlecenia MZ zwrócono się dodatkowo o przedstawienie stanowiska w sprawie zmiany kryteriów parametrów metabolicznych stosowanych przy kwalifikacji pacjentów z częściową lipodystrofią.

Wytyczne PES 2016 w odniesieniu do pacjentów z częściową lipodystrofią zalecają rozważenie terapii metreleptyną u chorych z hipoleptynemią oraz ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi (HbA1c >8% i/lub TG >500 mg/dl), co stanowi bardziej restrykcyjne kryteria niż przyjęte w projekcie programu lekowego. Jednocześnie kryteria włączenia do badania klinicznego obejmowały pacjentów z TG >200 mg/dl na czczo lub >500 mg/dl po posiłku, natomiast projekt programu nie precyzuje warunków wykonania oznaczenia TG. Zasadne wydaje się doprecyzowanie, czy wymagany poziom triglicerydów odnosi się do badania na czczo. Należy również podkreślić, że w przypadku lipodystrofii uogólnionej wytyczne PES 2016 nie wymagają spełnienia kryteriów metabolicznych, uznając metreleptynę za leczenie pierwszego rzutu.

# 3. Problem decyzyjny

## 3.1. Technologia wnioskowana

**Tabela 4. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego**

<table>
<tr><td>Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN</td><td>• Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001428<br>• Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,8 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001404<br>• Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 11,3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001398</td></tr>
<tr><td>Kod ATC</td><td>A16AA07, Inne produkty lecznicze działające na przewód pokarmowy i metabolizm, aminokwasy i ich pochodne</td></tr>
<tr><td>Droga podania</td><td>podskórnie</td></tr>
<tr><td>Dawkowanie</td><td>Zalecaną dobową dawkę metreleptyny ustala się na podstawie masy ciała, zgodnie z tabelą poniżej.<br>Tabela 1. Dawkowanie leku Myalepta u dorosłych
<table>
<tr><th>Masa ciała w punkcie początkowym</th><th>Zalecana dawka początkowa (objętość wstrzyknięcia)</th><th>Modyfikacje dawki (objętość wstrzyknięcia)</th><th>Maksymalna dawka dobowa (objętość wstrzyknięcia)</th></tr>
<tr><td>Mężczyźni i kobiety ≤ 40 kg</td><td>0,06 mg/kg mc.<br>(0,012 ml/kg mc.)</td><td>0,02 mg/kg mc.<br>(0,004 ml/kg mc.)</td><td>0,13 mg/kg mc.<br>(0,026 ml/kg mc.)</td></tr>
<tr><td>Mężczyźni > 40 kg</td><td>2,5 mg<br>(0,5 ml)</td><td>1,25 mg (0,25 ml)<br>do 2,5 mg (0,5 ml)</td><td>10 mg<br>(2 ml)</td></tr>
<tr><td>Kobiety > 40 kg</td><td>5 mg<br>(1 ml)</td><td>1,25 mg (0,25 ml) do 2,5 mg (0,5 ml)</td><td>10 mg<br>(2 ml)</td></tr>
</table>
Dawka metreleptyny może być indywidualnie zmniejszana lub zwiększana do dawki maksymalnej zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia. Maksymalna tolerowana dawka może być niższa od dawki maksymalnej wskazanej w tabeli, zwłaszcza w przypadku nadmiernej utraty masy ciała.<br>Tabela 2. Dawkowanie leku Myalepta u dzieci
<table>
<tr><th>Masa ciała dziecka [kg]</th><th>Dawka produktu leczniczego Myalepta [mg]</th><th>Ilość roztworu w zaokrągleniu [ml]</th><th>„Jednostkowa” objętość do podania w strzykawce 0,3 ml</th></tr>
<tr><td>9</td><td>0,54</td><td>0,10</td><td>10</td></tr>
<tr><td>10</td><td>0,60</td><td>0,12</td><td>12</td></tr>
<tr><td>11</td><td>0,66</td><td>0,13</td><td>13</td></tr>
<tr><td>12</td><td>0,72</td><td>0,14</td><td>14</td></tr>
<tr><td>13</td><td>0,78</td><td>0,15</td><td>15</td></tr>
<tr><td>14</td><td>0,84</td><td>0,16</td><td>16</td></tr>
<tr><td>15</td><td>0,90</td><td>0,18</td><td>18</td></tr>
<tr><td>16</td><td>0,96</td><td>0,19</td><td>19</td></tr>
<tr><td>17</td><td>1,02</td><td>0,20</td><td>20</td></tr>
<tr><td>18</td><td>1,08</td><td>0,21</td><td>21</td></tr>
<tr><td>19</td><td>1,14</td><td>0,22</td><td>22</td></tr>
<tr><td>20</td><td>1,20</td><td>0,24</td><td>24</td></tr>
<tr><td>21</td><td>1,26</td><td>0,25</td><td>25</td></tr>
<tr><td>22</td><td>1,32</td><td>0,26</td><td>26</td></tr>
<tr><td>23</td><td>1,38</td><td>0,27</td><td>27</td></tr>
<tr><td>24</td><td>1,44</td><td>0,28</td><td>28</td></tr>
<tr><td>25</td><td>1,50</td><td>0,30</td><td>30</td></tr>
</table>
W przypadku braku odpowiedzi klinicznej po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy zweryfikować prawidłowość terapii i rozważyć zwiększenie dawki metreleptyny.</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | ChPL nie ogranicza czasu stosowania metreleptyny, a leczenie ma charakter przewlekły, z oceną skuteczności po 6 miesiącach i dalszą kontynuacją u pacjentów odnoszących korzyść kliniczną. |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Metreleptyna imituje fizjologiczne właściwości leptyny poprzez wiązanie się z receptorem ludzkiej leptyny i jej aktywowanie. Receptor ten należy do rodziny receptorów cytokin klasy I, które przesyłają sygnały w szlaku transdukcji JAK/STAT.<br>Badania przeprowadzono wyłącznie w odniesieniu do działania metabolicznego metreleptyny. Nie przewiduje się żadnego oddziaływania na rozmieszczenie tłuszczu podskórnego. |
| **Kryteria kwalifikacji do programu lekowego** | Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.<br>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.<br>W programie finansuje się leczenie metreleptyną zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.<br>**1. Kryteria kwalifikacji**<br>1) rozpoznanie klinicznie istotnej lipodystrofii (LD):<br>a) u pacjentów w wieku ≥2 lat: uogólnionej wrodzonej LD (potwierdzone wynikiem badania genetycznego) lub uogólnionej nabytej LD;<br>b) u pacjentów w wieku ≥12 lat: częściowej wrodzonej LD (potwierdzone wynikiem badania genetycznego) lub częściowej nabytej LD<br>- w sytuacji, gdy pomimo stosowania leków hipoglikemizujących oraz hipolipemizujących wraz z odpowiednią dietą nie osiągnięto odpowiedniej kontroli metabolicznej;<br>2) brak kontroli metabolicznej rozumiane jako stwierdzenie co najmniej jednej z następujących nieprawidłowości metabolicznych:<br>a) cukrzyca z odsetkiem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) ≥6,5 % lub<br>b) stężenie insuliny na czczo >30 µU/ml lub<br>c) stężenie trójglicerydów na czczo >200 mg/dl (2,26 mmol/dl);<br>3) stężenie leptyny w surowicy krwi:<br>a) <12,0 ng/ml (kobiety) w wieku >5 lat;<br>b) <8,0 ng/ml (mężczyźni) >5 lat;<br>c) <6,0 ng/dl (dzieci) ≤5 lat;<br>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;<br>5) brak przeciwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL;<br>6) zgoda pacjenta lub opiekuna prawnego na leczenie w programie lekowym, a w przypadku chorych powyżej 16 r.ż. również pacjenta.<br>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. |
| **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu** | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 lipca 2018 r. (EMA)<br>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 marca 2023 r.<br>To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:<br>• wnioskodawca powinien ustanowić rejestr obejmujący wszystkich pacjentów z lipodystrofią uogólnioną lub lipodystrofią częściową leczonych produktem leczniczym Myalepta zgodnie z uzgodnionym protokołem: sprawozdania roczne, które należy złożyć w ramach corocznej ponownej oceny;<br>• w celu dalszego zbadania wpływu produktu leczniczego Myalepta u pacjentów z rodzinną lub nabytą LD częściową, u których maksymalizacja terapii podstawowej nie zapewniła kontroli metabolicznej, wnioskodawca powinien przeprowadzić badanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zgodnie z uzgodnionym protokołem: sprawozdanie końcowe z badania należy przedłożyć do 2028 r.;<br>• w celu odniesienia się do potencjalnych zagrożeń bezpieczeństwa i (lub) braku skuteczności związanej z immunogennością produktu leczniczego Myalepta, wnioskodawca powinien złożyć zintegrowaną analizę immunogenności zmierzoną zgodnie ze zwalidowanymi metodami analitycznymi: sprawozdanie końcowe z badania należy przedłożyć do 2028 r. |
| **Zarejestrowane wskazania do stosowania** | Produkt leczniczy Myalepta jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u pacjentów z lipodystrofią (LD):<br>• z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD (ang. Berardinelli-Seip syndrome) lub nabytą uogólnioną LD (ang. Lawrence syndrome), u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i powyżej,<br>• 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. |

| | |
|---|---|
| **Status leku sierocego** | Tak |
| **Warunki dopuszczenia do obrotu** | Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)<br>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.<br>Produkt oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność dodatkowego monitorowania. |

Źródło: ChPL Myalepta, Program lekowy

## 3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE): https://www.ptendo.org.pl/;
- Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej (PTEiDD): https://pteidd.pl/;
- European Society of Endocrinology (ESE): https://www.ese-hormones.org/;
- European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE): https://www.eurospe.org/;
- Pediatric Endocrine Society (PES): https://pedsendo.org/;
- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD): https://www.ispad.org/;
- strona Guideline Central: https://www.guidelinecentral.com/;
- Trip DataBase: https://www.tripdatabase.com/https://www.ispad.org/;
- Guidelines International Network (GIN): https://g-i-n.net.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 7.08.2026 r. Odnaleziono dwa dokumenty: międzynarodowe wytyczne PES 2016 oraz francuskie PRISIS 2022. Wytyczne międzynarodowe odnoszą się do postępowania w różnych lipodystrofiach, natomiast dokument francuski jest dedykowany rodzinnej lipodystrofii częściowej typu 2. Wspólne stanowisko obu wytycznych obejmuje wskazanie diety, modyfikacji stylu życia oraz aktywności fizycznej jako podstawy leczenia. Leczenie lipodystrofii koncentruje się na kontroli powikłań metabolicznych, bez możliwości odtworzenia utraconej tkanki tłuszczowej. Metformina stanowi leczenie pierwszego wyboru w przypadku zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a w przypadku niewystarczającej kontroli glikemii zaleca się insulinę. Statyny i fibraty są standardem w leczeniu dyslipidemii. Oba dokumenty wymieniają **metreleptynę** jako opcję leczenia u wybranych pacjentów z częściową lipodystrofią i ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi, zaznaczając konieczność indywidualnej oceny korzyści i ryzyka stosowania metreleptyny w ciąży.

Wytyczne PES 2016 precyzują kryteria kwalifikacji do leczenia **metreleptyną** w lipodystrofii częściowej (hipoleptynemia i ciężkie zaburzenia metaboliczne z podaniem wartości parametrów metabolicznych). Ponadto wyraźnie wskazują **metreleptynę** jako leczenie pierwszego wyboru wyłącznie w lipodystrofii uogólnionej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| **PRISIS 2022 (Francja)** | **Wytyczne dotyczące Zespołu Dunninga (rodzinna lipodystrofią częściowa typu 2, FPLD2)**<br>Leczenie pacjentów zdiagnozowanych z zespołem Dunnigana wymaga współpracy kilku specjalistów opieki zdrowotnej.<br>Podstawą leczenia metabolicznego w Zespole Dunninga jest przede wszystkim dieta i zwiększona aktywność fizyczna. Leczenie medyczne może obejmować:<br>• leki obniżające poziom lipidów (statyny, fibraty) – u pacjentów o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym;<br>• leczenie metforminą rozpoczynane na etapie nietolerancji glukozy;<br>• inne terapie przeciwcukrzycowe – w razie potrzeby;<br>• insulinę, podawaną za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć lub pompy podskórnej;<br>• w niektórych przypadkach można zastosować **metreleptynę** – analog leptyny – jako codzienne wstrzyknięcia podskórne;<br>• operację rekonstrukcyjną.<br>Dieta |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | W lipodystrofii zmniejszona zdolność tkanki tłuszczowej do magazynowania energii odgrywa ważną rolę w rozwoju zaburzeń metabolicznych. W związku z tym, należy unikać nadmiernego spożycia energii. 40-55% energii powinno pochodzić z węglowodanów (z przewagą węglowodanów złożonych o niskim indeksie glikemicznym), 35-40% – z tłuszczów (preferowane jedno- i wielonienasycone kwasy tłuszczowe), a 10-12% z białka. W celu zmniejszenia ryzyka hiperglikemii i stłuszczenia wątroby należy ograniczać lub unikać napojów alkoholowych i/lub słodzonych. Palenie jest zdecydowanie odradzane ze względu na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe.<br><br>Opieka psychologiczna<br>Należy ocenić jakość życia, poczucie własnej wartości, relacje społeczne oraz konsekwencje szkolne lub społeczno-zawodowe związane z FPLD. W zależności od sytuacji i tego, jak choroba jest postrzegana, może być konieczna opieka psychologiczna, zwłaszcza podczas diagnozy, ważnych wydarzeń życiowych (okres dojrzewania, przejście z pediatrii do medycyny dorosłych, ciąża) oraz w zależności od akceptacji choroby (postrzeganie własnego wizerunku, powikłań).<br><br>Farmakologiczne leczenie insulinooporności, hiperglikemii i uszkodzeń wątroby<br>• metformina: można wprowadzić w przypadku nieprawidłowego metabolizmu węglowodanów (hiperglikemia na czczo > 1 g/l lub w teście OGTT> 1,40 g/l);<br>• leczenie cukrzycy w kontekście lipodystrofii opiera się najczęściej na wielolekowej terapii. Najczęściej stosowane są metformina i tiazolidynodiony, które mają zmniejszać insulinooporność. Jednak opublikowane dane dotyczące ich skuteczności są wciąż ograniczone. Często stosuje się insulinę w dużych dawkach (U-200, U-500). Teoretycznie mogą wystąpić nieprawidłowości w rozprzestrzenianiu się insuliny z ryzykiem hipoglikemii, gdy insulina Glargin lub Degludec jest podawana w obszarach lipoatroficznych;<br>• istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania innych cząsteczek obniżających poziom glukozy, tj.: analogi GLP-1, inhibitory DPP4 czy SGLT2. U dzieci te cząsteczki mogą być również stosowane pod nadzorem, mimo braku zezwolenia na dopuszczenie do obrotu;<br>• wykazano, że analogi GLP-1 mają korzystny wpływ na kontrolę poziomu glukozy u niektórych pacjentów z FPLD2;<br>• leczenie inhibitorami SGLT2 może być obiecujące ze względu na ich działanie metaboliczne, ale także ze względu na wpływ na powikłania sercowo-naczyniowe, nerkowe i wątrobowe;<br>• leczenie uszkodzenia wątroby: jako pierwszy etap leczenia zaleca się zmiany w stylu życia i zasady dietetyczne. Największe korzyści u pacjentów z FPLD uzyskano stosując **metreleptynę**;<br><br>Farmakologiczne leczenie dyslipidemii<br>• Z powodu zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w zespole Dunnigana, zaleca się w profilaktyce pierwotnej celować w poziom cholesterolu LDL poniżej 1,00 g/l (2,58 mmol/l) oraz cholesterolu nie-HDL poniżej 1,30 g/l (3,35 mmol/l). Jeśli zespół Dunnigana jest związany z cukrzycą lub innym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zalecany cel cholesterolu LDL to < 0,70 g/L (1,8 mmol/L). W prewencji wtórnej (stan choroby sercowo-naczyniowej) zalecany cel cholesterolu LDL to < 0,55 g/L (1,4 mmol/L).<br>• często konieczne jest, poza zmianą stylu życia i diety, stosowanie statyn (leczenie pierwszego wyboru);<br>• terapię fibratami należy rozpocząć, gdy tylko stężenie triglicerydów w osoczu przekracza 5 g/l (5,65 mmol/l), jeśli odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca można dodać suplementację kwasami tłuszczowymi omega-3. Ze względu na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z zespołem Dunnigana, terapię fibratami można również rozważyć u pacjentów z wysokimi triglicerydami i niskim poziomem cholesterolu HDL, po osiągnięciu celu dla cholesterolu LDL. W tym przypadku zdecydowanie zaleca się używanie fenofibratu, który ma udowodniony profil bezpieczeństwa w połączeniu ze statynami. W połączeniu ze statynami nie należy stosować gemfibrozilu.<br><br>Metreleptyna<br>• Stosowanie metreleptyny ma na celu poprawę powikłań metabolicznych związanych z lipodystrofią, które są częściowo związane z niedoborem hormonów adipocytów, ale nie przywraca zanikłej tkanki tłuszczowej. Metreleptyna poprawia hiperfagię i powoduje utratę wagi u pacjentów z niedoborem leptyny, co może również korzystnie wpływać na odkładanie się tkanki tłuszczowej w okolicy szyi i twarzy w zespole Dunnigana.<br>• Francuski Urząd ds. Zdrowia (HAS) zaleca, aby wskazanie do stosowania leptyny było zatwierdzone i regularnie ponownie oceniane podczas spotkań ekspertów multidyscyplinarnych w sieci PRISIS. Początkowy poziom leptyny we krwi powinien być udokumentowany.<br>• Leczenie metreleptyną powinno być przerwane natychmiast po stwierdzeniu ciąży. Należy rozważyć kontynuację terapii metreleptyną ciężarnych, biorąc pod uwagę:<br>o nieznana jest tetragenność metreleptyny;<br>o przerwanie leczenia wiąże się z ryzykiem ekstremalnej insulinooporności w ciąży, z przewidywalnymi trudnościami w kontrolowaniu cukrzycy i hiperlipidemii, co zwiększa ryzyko ostrego zapalenia trzustki.<br>• Czasami konieczne jest wznowienie stosowania metforminy w drugim trymestrze ciąży, gdy leczenie insuliną jest niewystarczające.<br><br>Profilaktyka sercowo-naczyniowa<br>• Leczenie nadciśnienia tętniczego jest zgodne z zaleceniami dla ogólnej populacji, ale należy zwrócić uwagę, iż ze względu na możliwą obecność zaawansowanych zaburzeń przewodzenia, beta-blokery i niektórzy antagoniści wapnia mogą powodować bradykardię u pacjentów z zespołem Dunninga.<br>• W profilaktyce pierwotnej często wskazane jest wczesne zastosowanie wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (ICD). |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | • Opieka kardiologiczna powinna obejmować co najmniej raz w roku badanie, pomiar ciśnienia krwi oraz EKG. |
| | Klasyfikacja i poziom dowodów: nie wskazano. |
| **PES 2016 (międzynarodowe)** | **<u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w lipodystrofiach</u>**<br>Nie ma lekarstwa na lipodystrofię, brak jest leczenia, które może przyczyniać się do odtwarzania tkanki tłuszczowej. Obecnie dostępne terapie jedynie zapobiegają lub łagodzą objawy i choroby współistniejące z zespołami lipodystrofii. W leczeniu powikłań metabolicznych lipodystrofii podstawą jest leczenie dietetyczne.<br><u>Dieta</u><br>Większość pacjentów powinna stosować dietę o zbilansowanym składzie makroelementów (klasa: IIa, poziom: C). Diety niskokaloryczne korzystnie wpływają na zaburzenia metaboliczne i mogą być odpowiednim postępowaniem u pacjentów dorosłych (klasa: I, poziom: C). Zalecana jest konsultacja dietetyczna, szczególnie w przypadku niemowląt i małych dzieci. Należy unikać przekarmiania (klasa: IIa, poziom: C). U niemowląt średniołańcuchowe triglicerydy mogą stanowić źródło energii i zmniejszać stężenie triglicerydów (klasa: IIa, poziom: C). Pacjenci powinni otrzymywać 50-60% energii z węglowodanów, 20-30% z tłuszczy oraz 20% z białka.<br><u>Aktywność fizyczna</u><br>W przypadku braku przeciwwskazań, pacjenci z lipodystrofią powinni być zachęcani do aktywności fizycznej (klasa: IIa, poziom: C).<br>**<u>Metreleptyna</u>**<br>W lipodystrofii uogólnionej lekiem pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń metabolicznych i hormonalnych jest metreleptyna (wraz z odpowiednią dietą) (klasa: I, poziom: B) i można rozważyć zastosowanie jej u dzieci w celu zapobiegania wystąpienia chorób współistniejących (klasa: IIb, poziom: C).<br>Stosowanie metreleptyny można rozważać u pacjentów z częściową lipodystrofią z hipoleptemią (poziom leptyny < 4 ng/ml) i silnymi zaburzeniami metabolicznymi (HbA1c > 8% i/lub triglicerydy > 500 mg/dl) (klasa: IIb, poziom: B).<br>Zgodnie z wytycznymi, metreleptyna (rekombinowana ludzka metionyloleptyna) jest jedynym lekiem zatwierdzonym w leczeniu lipodystrofii. W USA jest zatwierdzona jako dodatek do diety w leczeniu powikłań metabolicznych u pacjentów z lipodystrofią uogólnioną. W Japonii jest zatwierdzono w leczeniu zarówno uogólnionej, jak i częściowej lipodystrofii. Jest również dostępna w innych częściach świata (np. w Europie). Nie ma ograniczeń wiekowych odnośnie stosowania metreleptyny, była podawana dzieciom od 6 miesiąca życia. Dawka powinna być dostosowywana na podstawie oceny parametrów metabolicznych, masy ciała oraz oceny klinicznej i laboratoryjnej, wykonywanych co 3-6 miesięcy.<br><u>Metreleptyna w częściowej lipodystrofii</u><br>Odpowiedź na terapię metreleptyną u pacjentów z lipodystrofią częściową jest mniej silna niż u pacjentów z lipodystrofią uogólnioną. W wytycznych wskazano, iż w jednym badaniu terapia metreleptyną pacjentów z częściową lipodystrofią i poważnymi zaburzeniami metabolicznymi (wartości początkowe: HbA1c > 8%, triglicerydy > 500 mg/dl, leptyna < 4 ng/ml), zmniejszała hipertriglicerydemię i poprawiła glkemię. W innym badaniu, metreleptyna poprawiała poziom triglicerydów oraz wydzielanie insuliny i wrażliwość na nią u pacjentów z rodzinną częściową lipodystrofią typu 2 (ang. familial partial lipodystrophy type 2, FPLD2) z umiarkowaną do ciężkiej hipoleptynemią. Natomiast w trzecim badaniu nie zaobserwowano poprawy glikemicznej u pacjentów z FPLD2, u których poziom leptyny w surowicy wynosił < 7 ng/ml.<br><u>Działania niepożądane metreleptyny</u><br>Działania niepożądane występują u około 30% pacjentów. Działaniami o największym znaczeniu klinicznym są: hipoglkemia (u pacjentów przyjmujących jednocześnie insulinę) oraz rzadkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień, pokrzywka). Dodatkowe ciężkie działania niepożądane występujące podczas terapii metreleptyną prawdopodobnie są związane z samą lipodystrofią, a nie ze stosowaniem metreleptyny. Należą do nich: chłoniak T-komórkowy u pacjentów z uogólnioną lipodystrofią, zapalenie trzustki, pogorszenie choroby wątroby i nerek.<br><u>Leczenie powikłań lipodystrofii</u><br>• cukrzyca: lekiem pierwszego rzutu w cukrzycy i insulinooporności jest metformina (klasa: IIa, poziom: C); w przypadku hiperglikemii skuteczna jest insulina (klasa: IIa, poziom: C); tiazolidynodiny mogą korzystnie wpływać na powikłania w częściowej lipodystrofii, natomiast w lipodystrofii uogólnionej powinny być stosowane z ostrożnością (klasa: IIb, poziom: B);<br>• dyslipidemie: statyny (równocześnie z modyfkacją stylu życia) (klasa: I, poziom: C); fbraty i/lub długołańcuchowe kwasy tłuszczowe należy stosować w przypadku triglicerydów > 500 mg/dl oraz można rozważyć w przypadku triglicerydów > 200 mg/dl (klasa: IIb, poziom: C);<br>• nadciśnienie: lekami pierwszego rzutu u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą są inhibitory konwertazy angiotensy lub blokery receptora angiotensyny (klasa: IIa, poziom: C).<br><u>Kobiety w ciąży</u><br>Kobiety w ciąży, chore na lipodystofię, powinny być pod opieką położnika doświadczonego w leczeniu cukrzycy i lekarza doświadczonego w leczeniu lipodystrofii (klasa: IIa, poziom: C). Wpływ metreleptyny na ciążę jest nieznany (kategoria wg FDA: C). Jeżeli pacjentka stosująca terapię metreleptyną zajdzie w ciążę, należy rozważyć dalsze leczenie metreleptyną, uwzględniając korzyści i potencjalne zagrożenia dla płodu (klasa: IIc, poziom: C). |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | Klasyfikacja dowodów:<br>Klasa: I – interwencja jest przydatna i skuteczna; IIa – waga dowodów / opinii przemawia za użytecznością / skutecznością; IIb – użyteczność / skuteczność jest mniej ugruntowana na podstawie dowodów / opinii; III – interwencja nie jest użyteczna / efektywna i może być szkodliwa.<br>Poziom: A – wystarczające dowody z wielu randomizowanych badań; B – ograniczone dowody z pojedynczych randomizowanych badań lub innych nierandomizowanych badań; C – opinie ekspertów, opisy przypadków, standardy opieki. |

PRISIS – French National Reference Center for Rare Diseases of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity; PES – Pediatric Endocrine Society; FPLD2 – zespół Dunninga (rodzinna lipodystrofia częściowa typu 2);

Wnioskodawca przedstawił dodatkowo przegląd Gilio 2025, którego współautorem jest Elif Oral, prowadzący badania nad Myaleptą. Autorzy publikacji wskazują, iż podstawę terapii lipodystrofii stanowią dieta z redukcją nadmiernej podaży kalorii, aktywność fizyczna oraz kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Metreleptyna jest w przeglądzie przedstawiona jako jedyna zarejestrowana terapia swoista dla lipodystrofii, z której największe korzyści odnoszą pacjenci z GLD. U chorych z PLD skuteczność jest mniejsza i bardziej zmienna, a stężenie leptyny nie stanowi wiarygodnego predyktora skuteczności. Szczegóły w rozdziale 3.7.1. APD wnioskodawcy.

## 3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

| Komparator | Spójność w analizach | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena Agencji |
|---|---|---|---|
| **BSC:**<br>• Leki hipoglikemizujące: metformina i insulina;<br>• Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi: statyny (np. rozuwastatyna), fibraty (np. fenofibrat) i cholestyramina w leczeniu dyslipidemii<br>• Leki hipotensyjne: inhibitory konwertazy angiotensyny (np. enalapryl) oraz blokery receptora angiotensyny (np. losartan) finansowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego | TAK | „Zgodnie z informacjami odnalezionymi w literaturze, a także na podstawie badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych, wiadomym jest, iż obecnie nie istnieje żadna zarejestrowana ani skuteczna terapia leczenia chorych z lipodystrofią, która mogłaby stanowić alternatywę dla leku Myalepta”.<br>„Standardowym postępowaniem u chorych jest łagodzenie objawów oraz poprawa jakości życia poprzez przestrzeganie specjalnej diety (zawierającej 50-60% węglowodanów, 20-30% tłuszczu i około 20% białka) oraz stosowanie szeregu leków o różnorodnym mechanizmie działania, w tym: leków przeciwcukrzycowych, przeciwnadciśnieniowych (inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny) oraz leków stosowanych w dyslipidemii (statyny, fibraty).<br>Wymienione terapie nie prowadzą do wyleczenia choroby, a jedynie zapobiegają lub łagodzą objawy chorób współistniejących z zespołami lipodystrofii.<br>Spośród wcześniej wskazanych grup leków wybrano produkty lecznicze aktualnie finansowane ze środków publicznych, na podstawie których opracowano reprezentatywne charakterystyki poszczególnych terapii”.<br>„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”. | Wybór zasadny, niepełny<br>(patrz komentarz pod tabelą) |

Wśród leków hipoglikemizujących wymienionych w ramach BSC pominięto możliwość stosowania agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT2 – refundowanych obecnie w leczeniu cukrzycy. W odpowiedzi na pismo ws niespełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca powołał się na wytyczne z 2016 r. Należy zauważyć, iż wówczas zarejestrowane były jedynie SGLT2i. Ponadto, wnioskodawca powołując się na wytyczne HES 2026 stwierdza, że „agonistów receptora GLP-1 należy traktować jako terapię wspomagającą” – czyli GLP-1 kwalifikuje się do BSC. Kryteria refundacyjne dla SGLT2i i GLP-1 nie uwzględniają, ale też nie wykluczają lipodystrofii. Nie można wykluczyć, że niektórzy pacjenci z lipodystrofią spełniają warunki kwalifikacji do leczenia wymienionymi lekami.

# 4. Ocena analizy klinicznej

## 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Myalepta (metreleptyna) w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku ich braku – z inną technologią opcjonalną. W przypadku braku jakiejkolwiek technologii opcjonalnej zakładano porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---|---|---|---|
| Populacja | Chorzy z lipodystrofią częściową od 12 r.ż. lub uogólnioną od 2 r.ż. spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego*. | Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia. | Brak uwag. |
| Interwencja | Metreleptyna stosowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Myalepta. | Inna niż wymieniona. | Brak uwag. |
| Komparatory** | Terapia wspomagająca, obejmująca leki dostosowane do stanu klinicznego chorego:<br>• przeciwcukrzycowe (insulina, metformina, glimepiryd, tiazolidinediony),<br>• leki przeciwnadciśnieniowe (inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny),<br>• leki stosowane w dyslipidemii (statyny, fibraty, cholestryamina). | Niezgodny z założonymi. | Zakres terapii wspomagającej (ang. best supportive care, BSC) przyjętej jako komparator nie obejmuje wszystkich technologii stosowanych w leczeniu zaburzeń metabolicznych u pacjentów z lipodystrofią, w tym agonistów receptora GLP-1, inhibitorów SGLT2 oraz plazmaferezy. |
| Punkty końcowe (PK) | Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:<br>• przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);<br>• odpowiedź na leczenie (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, zmiana parametrów metabolicznych);<br>• profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). | Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki. | W kryteriach włączenia nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących jakości życia. |
| Typ badań | • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);<br>• badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);<br>• badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);<br>• badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji***).<br>• badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. | • Przeglądy niesystematyczne;<br>• opisy przypadków;<br>• opracowania poglądowe. | Wykluczenie badań jednoramiennych dotyczących komparatora ograniczało możliwość identyfikacji dowodów, które wobec braku badań bezpośrednio porównujących metreleptynę z terapią wspomagającą mogłyby potencjalnie zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego, pod warunkiem wystarczającej porównywalności dostępnych badań. |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---|---|---|---|
| Inne kryteria | • Publikacje pełnotekstowe;<br>• publikacje w językach: polskim i angielskim. | • Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście;<br>• publikacje w językach innych niż polski lub angielski. | Brak uwag. |

*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).

**Kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych.

***Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora.

### 4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 18 publikacji dotyczących badań pierwotnych, przy czym nie zidentyfikowano badań z randomizacją. Porównanie MET z BSC przedstawiono w publikacji Cook 2021a (analiza porównawcza), w której wykorzystano dane pacjentów leczonych MET z badań NIH 991265/20010769 i NCT01778556 oraz dane pacjentów nieleczonych MET z badania naturalnego przebiegu lipodystrofii Akinci 2019.

Wśród dowodów włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy uwzględniono wyniki jednoramiennego badania rejestracyjnego NIH 991265/20010769 dla chorych na lipodystrofię uogólnioną (ang. generalized lipodystrophy, GLD) i lipodystrofię częściową (ang. partial lipodystrophy, PLD), pochodzące odpowiednio z publikacji Brown 2018 i Oral 2019. Ponadto uzupełniająco przedstawiono wyniki badania Akinci 2019, które nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu, ale stanowiło źródło danych dla kohorty BSC w publikacji Cook 2021a. Pozostałe badania miały charakter jednoramienny i dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa metreleptyny stosowanej u chorych z rozpoznaniem lipodystrofii niezwiązanej z wirusem HIV (Brown 2017, Javor 2005, Javor 2005a, Simha 2012, Lee 2019, Vatier 2016, Vieira 2022 i Brush 2024). Ponadto uwzględniono badania Alfadhel 2026, Ebihara 2025 i Akinci 2021a, dotyczące odpowiednio: rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwa metreleptyny u chorych z wrodzoną uogólnioną lipodystrofią (ang. congenital generalized lipodystrophy, CGL) z Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej, długookresowego bezpieczeństwa terapii po jej wprowadzeniu do obrotu w Japonii oraz wpływu leczenia na niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby u chorych z częściową lipodystrofią. Uwzględniono również badanie FHA101 (Ajluni 2016), prowadzone w ramach programu rozszerzonego dostępu u chorych z częściową lipodystrofią, oraz badanie rzeczywistej praktyki klinicznej Mosbah 2022.

Odnaleziono także trzy przeglądy systematyczne: Rodríguez 2014, Gupta 2017 i Semple 2023. W przeglądzie systematycznym Gupta 2017 oceniano populację pediatryczną z lipodystrofią niezwiązaną z zakażeniem HIV, pod kątem jej cech klinicznych i metabolicznych. Natomiast przegląd systematyczny Semple 2023 obejmował chorych z ciężką insulinoopornością o potwierdzonej etiologii monogenowej, z cukrzycą lub bez cukrzycy, w tym chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią oraz z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami receptora insulinowego. W przeglądzie Rodríguez 2014 oceniano skuteczność terapii zastępczej leptyną u chorych z zespołami lipodystrofii.



**Tabela 8. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

| Badanie | Metodyka | Porównywane interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|---|
| **991265/20010769**<br>***(Brown 2018, Oral 2019)***<br>**NCT00005905 / NCT 00025883**<br><br>Źródło finansowania:<br>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases | **Badanie eksperymentalne, jednoramienne, długookresowe, otwarte, fazy II; badanie prowadzono w 1 ośrodku, tj. w National Institutes of Health (NIH), natomiast leczeni w nim chorzy pochodzili z różnych krajów: USA, Belgii, Niemiec, Włoch, Litwy, Hiszpanii, Zjednoczonego Królestwa, Turcji, Albanii, Izraela, Serbii, Argentyny, Kanady, Indii, Madagaskaru, Pakistanu, Peru i Arabii Saudyjskiej.**<br>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.<br>**Hipoteza:**<br>n/d<br>**Okres obserwacji:**<br>2000–2014 r. | **Interwencja:**<br>Badanie pilotażowe:<br>• dawkowanie zależne od masy ciała (w zależności od płci i wieku);<br>• 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);<br>• całkowita dawka dobowa została podzielona na dawki poranne i wieczorne;<br>• zwiększenie dawki nastąpiło w 2. miesiącu (100% docelowej dawki) i 3.–4. miesiącu (200% docelowej dawki).<br>Badanie główne:<br>• dawkowanie zależne od masy ciała (w zależności od płci i wieku);<br>• 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);<br>• dawka dobowa podawana raz dziennie lub podzielona na 2 dawki;<br>• dawkę dostosowywano na podstawie odpowiedzi klinicznej i oceny lekarza.<br>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie leków przeciwcukrzycowych oraz obniżających stężenie lipidów.<br>**Liczba pacjentów na etapie pilotażowym i głównym:**<br>Pacjenci z GLD: 66, w tym 45 (68,2%) <18 lat<br>Pacjenci z PLD: 41, w tym 8 (19,5%) <18 lat | **Kryteria włączenia:**<br>Badanie pilotażowe:<br>• chorzy >14 r.ż. z klinicznie istotną lipodystrofię uogólnioną (publikacja Brown 2018) i częściową (publikacja Oral 2019);<br>• stężenie leptyny krążącej w surowicy <4,0 ng/ml (kobiety) lub <3,0 ng/ml (mężczyźni);<br>• co najmniej 1 zaburzenie metaboliczne:<br>o cukrzyca (wg kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego 1997);<br>o stężenie insuliny na czczo >30 µj./ml;<br>o stężenie triglicerydów (TG) na czczo >200 mg/dl (>2,26 mmol/l).<br>Badanie główne:<br>• chorzy ≥6 miesięcy z klinicznie istotną lipodystrofią uogólnioną (publikacja Brown 2018) i częściową (publikacja Oral 2019);<br>• 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;<br>• co najmniej 1 zaburzenie metaboliczne:<br>o cukrzyca (wg 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.);<br>o stężenie insuliny na czczo >30 µj./ml;<br>o stężenie triglicerydów 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).<br>**Kryteria wykluczenia:**<br>• ciąża, niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym, karmienie piersią lub | **Pierwszorzędowe:**<br>• rzeczywista zmiana stężenia HbA1c w 12. miesiącu w stosunku do wartości początkowej;<br>• procentowa zmiana stężenia TG na czczo w 12. miesiącu względem wartości początkowej.<br>**Pozostałe (wybrane):**<br>• odsetek chorych, u których w 12. miesiącu uzyskano redukcję HbA1c o ≥1% lub redukcję stężenia TG na czczo o ≥30%;<br>• odsetek chorych, u których w 12. miesiącu uzyskano redukcję HbA1c o ≥1,5% lub redukcję stężenia TG na czczo o ≥35%;<br>• odsetek chorych, u których w 12. miesiącu uzyskano redukcję HbA1c o ≥2% lub redukcję stężenia TG na czczo o ≥40%;<br>• rzeczywista i procentowa zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) w 12. miesiącu względem wartości początkowej;<br>• zmiana aktywności ALAT i AspAT w 12. miesiącu względem wartości początkowej;<br>• zmiana objętości wątroby ocenianej za pomocą MRI w 12. miesiącu względem wartości początkowej;<br>• zmiany w stosowaniu insuliny, innych leków przeciwcukrzycowych oraz leków obniżających stężenie lipidów;<br>• profil bezpieczeństwa. |

| Badanie | Metodyka | Porównywane interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|---|
| | | | zakończenie karmienia piersią w ciągu ≤6 tygodni;<br>• 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;<br>• nabyta lipodystrofia z współwystępującymi zaburzeniami hematologicznymi, takimi jak neutropenia i/lub limfadenopatia;<br>• zaburzenia psychiczne utrudniające przestrzeganie zaleceń lub inne schorzenia, które w opinii badaczy utrudniałyby ukończenie badania. | |
| **Cook 2021a**<br><br>Źródło finansowania:<br>the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases i the Lipodystophy Fund at the University of Michigan | **Analiza porównawcza (retrospektywna, kohortowa wieloośrodkowa); dane dotyczące chorych leczonych MET pozyskano z 1 ośrodka w USA (NIH), natomiast dane dotyczące chorych nieleczonych MET pochodziły z 5 ośrodków w USA, Brazylii i Turcji; obejmowała:**<br>• chorych z GLD i PLD, którzy otrzymywali MET na podstawie danych uzyskanych z dokumentacji medycznej 105 chorych włączonych do jednoramiennego 991265/20010769) przeprowadzonego 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);<br>• chorych z GLD i PLD, którzy nigdy nie otrzymywali MET z badania naturalnego przebiegu lipodystrofii | **Interwencja:**<br>• MET ± BSC<br>• Brak MET ± BSC<br>Dozwolone było stosowanie leków związanych z chorobami towarzyszącymi LD.<br>W momencie rozpoczęcie stosowania MET:<br>• 80 (77,7%) stosowało egzogenną insulinę w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub w monoterapii;<br>• 12 (11,7%) chorych stosowało doustne leki przeciwcukrzycowe w monoterapii;<br>• 62 (60,2%) chorych stosowało leki hipolipemizujące.<br>Wśród chorych nieleczonych MET dane dotyczące stosowanego leczenia wspomagającego dostępne były tylko dla 89 (38,7%) z 230 chorych.<br>**Liczba pacjentów:**<br>Grupa interwencji: 103:<br>• GLD: 62;<br>• PLD: 41 | **Pacjenci leczeni MET:**<br>Kryteria włączenia:<br>• klinicznie istotna LD niezwiązana z HIV;<br>• niskie stężenie leptyny;<br>• cukrzyca;<br>• podwyższony poziom insuliny i/lub podwyższony poziom triglicerydów;<br>• dane od chorych leczonych MET od daty włączenia do badania do zgonu lub cenzurowania.<br>Kryteria wykluczenia:<br>• 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;<br>• wykluczono chorych z brakującymi danymi dotyczącymi nieprawidłowości w funkcjonowaniu serca, wątroby lub nerek.<br>**Pacjenci nieleczeni MET:**<br>Kryteria włączenia:<br>• rozpoznanie GLD lub PLD niezwiązane z HIV przed 1 stycznia 2015 r.; | **W badaniu oceniano:**<br>• Czas do wystąpienia zgonu oszacowany metodą Kaplana-Meiera;<br>• ryzyko zgonu oszacowane za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a |

| Badanie | Metodyka | Porównywane interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|---|
| | opartego na dokumentacji medycznej 230 chorych;<br>**Hipoteza:**<br>n/d<br>**Okres obserwacji:**<br>Dane z dokumentacji medycznej pozyskiwano w okresie 2017-2018 r. | Grupa kontrolna: 103 chorych nieleczonych MET, wybranych spośród 230 chorych i indywidualnie dopasowanych do 103 chorych leczonych MET.<br>W analizie uwzględniono zarówno chorych dorosłych, jak i pediatrycznych; w publikacji nie podano liczby chorych w wieku <18 lat. Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia/w dniu indeksowania wynosił 24,7±15,7 lat w grupie leczonej MET i 25,3±17,1 lat w dopasowanej grupie nieleczonej MET. | • co najmniej roczna obserwacja po dacie rozpoznania LD.<br><u>Kryteria wykluczenia:</u><br>• 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;<br>• wykluczono chorych z brakującymi danymi dotyczącymi nieprawidłowości w funkcjonowaniu serca, wątroby lub nerek. | |

**Tabela 9. Definicja populacji analizowanych w badaniu 991265/20010769**

| Populacja | Definicja |
|---|---|
| **Full Analysis Set (FAS)** | • Wszyscy włączeni do badania pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę metreleptyny i u których oznaczono przynajmniej jeden z głównych parametrów skuteczności, zarówno na początku badania, jak i podczas co najmniej jednej wizyty po rozpoczęciu badania.<br>• Dodatkowo przeprowadzono analizę populacji FAS z wykluczeniem danych dla chorego nr 901-080, u którego odnotowano odstającą wartość % zwiększenia stężenia TG względem wartości początkowych po 12 mies./z zastosowaniem metody ostatniej obserwacji przeniesionej dalej (LOCF). Chory przerwał leczenie na wniosek badacza z powodu nieprzestrzegania zaleceń.<br>• Wyniki w populacji FAS przedstawiono również z zastosowaniem analizy opartej na modelach mieszanych dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM). |
| **Efficacy Evaluable Analysis Set (EEAS)** | Pacjenci z FAS, u których oznaczono odpowiedni parametr skuteczności w 12. miesiącu oraz nie mieli istotnych naruszeń protokołu przed wizytą w 12. miesiącu |
| **Controlled Concomitant Medication FAS (CFAS)** | Pacjenci z FAS, u których stosowanie leków towarzyszących było kontrolowane, tj. przed 12. miesiącem nie zwiększono leczenia przeciwcukrzycowego ani hipolipemizującego; dopuszczalne były brak zmian lub zmniejszenie leczenia względem wartości wyjściowych |
| **Controlled Concomitant Medication EEAS (CEEAS)** | Pacjenci z CFAS, u których oznaczono odpowiedni parametr skuteczności w 12. miesiącu oraz nie mieli istotnych naruszeń protokołu przed wizytą w 12. miesiącu |
| **Safety Analysis Set (SAF)** | Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę metreleptyny. Populacja wykorzystywana do analizy bezpieczeństwa |

Podgrupy z populacji PLD w publikacji Oral 2019 definiowano według początkowego stężenia HbA1c (PDL 1: ≥6,5%; PDL 2 ≥8%). W raporcie EPAR[10] opisano tylko jedną subgrupę PDL jako pacjentów, „u których obserwuje się klinicznie podobne zaburzenia metaboliczne jak u pacjentów z GL i którzy mogliby odnieść równie duże korzyści z leczenia metreleptyną. Podgrupa ta obejmowała pacjentów, u których wyjściowy poziom HbA1c wynosił ≥6,5% i/lub poziom triglicerydów ≥500 mg/dl" (EPAR, str. 87).

**Tabela 10. Podgrupy PLD badania 991265/20010769 według publikacji Oral 2019**

| Podgrupa PLD | Parametry metaboliczne |
|---|---|
| **Podgrupa 1 PLD** | HbA1c ≥ 6,5% lub TG ≥ 5,65 mmol/L |
| **Podgrupa 2 PLD** | HbA1c ≥ 8% lub TG ≥ 5,65 mmol/L |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań jednoramiennych znajduje się w rozdziale 7.8 AKL wnioskodawcy. Badania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.6 AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca wskazał ponadto 3 zakończone badania jako nieopublikowane według stanu na 04.09.2026 r., a ich opis przedstawiono w rozdz. 7.3 AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji zidentyfikowali również 24-miesięczne, wieloośrodkowe badanie IV fazy dotyczące oceny skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności metreleptyny u pacjentów z lipodystrofią częściową. (NCT06484868[11]), z planowanym terminem zakończenia w lutym 2028 r.

[10] EMA 2018

[11] https://clinicaltrials.gov/study/NCT06484868?id=NCT06484868&viewType=Card&rank=1 (data dostępu" 7.08.2026 r.)

### 4.1.1.2. Ocena badań

Systematyczne wyszukiwanie

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane. Jako datę wyszukiwania podano 10.02.2025 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- rejestrów badań klinicznych,
- baz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych i zgłoszeń działań niepożądanych (WHO UMC, ADRReports),
- stron internetowych wybranych instytucji i agencji właściwych w sprawach oceny lub nadzoru nad produktami leczniczymi, tj. EMA, FDA, NICE i URPL.

Zakres przeszukanych źródeł był zgodny z wytycznymi HTA Agencji. Ze względu na datę wyszukiwania przedstawione analizy wymagały aktualizacji w zakresie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca 20.08.2026 r. przeprowadził wyszukiwanie aktualizacyjne. Należy jednak zwrócić uwagę, że w strategii wyszukiwania nie zastosowano haseł słownikowych z MeSH i EmTree. Wykorzystano je wyłącznie do identyfikacji synonimów odnoszących się do populacji docelowej i ocenianej interwencji.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Cochrane i Medline (PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej i ocenianej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 29.09.2026 r.

W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które powinny zostać uwzględnione w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Ocena jakości

Ocenę jakości przeglądów systematycznych przeprowadzono na podstawie kryteriów Cook oraz skali AMSTAR 2. Do oceny badań obserwacyjnych z grupą kontrolną zastosowano skalę NOS, a do oceny badań jednoramiennych skalę NICE.

Badanie jednoramienne NIH 991265/20010769 oceniono na 7/8 punktów w skali NICE, przy czym ograniczenie stanowiło prowadzenie badania w jednym ośrodku. W badaniu Cook 2021a, ocenionym w skali NOS, przyznano cztery gwiazdki za dobór próby, dwie za porównywalność kohort oraz trzy za ocenę punktu końcowego. Przeglądy systematyczne Gupta 2017 i Semple 2023 oceniono w skali AMSTAR 2 jako przeglądy o bardzo niskiej jakości. Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji i została przeprowadzona prawidłowo.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- „W analizie Cook 2021a dane z obu grup zbierane były w sposób retrospektywny (…).”
- „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 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). (…)”
- „Część badań (Javor 2005, Javor 2005a, Vatier 2016) włączonych do analizy badań jednoramiennych cechowała się bardzo małą liczebnością populacji (…).”
- „W badaniu NIH 991265/20010769 odnotowano stosunkowo wysoką utratę chorych: 34,8% w populacji GLD i 36,6% w populacji PLD (…).”
  [**Komentarz analityka Agencji**: w populacji GLD najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były przeniesienie do innego programu (8/66; 12,1%) oraz nieprzestrzeganie zaleceń (5/66; 7,6%). W populacji PLD najczęściej wskazywano nieprzestrzeganie zaleceń (6/41; 14,6%) oraz brak skuteczności lub korzyści z leczenia (5/41; 12,2%)].
- „Badanie główne NIH 991265/20010769 oraz większość badań włączonych do analizy badań jednoramiennych przeprowadzone zostały w 1 ośrodku US National Institutes of Health. (…)”
- „Do analizy włączono badania niezaślepione (…).”

- „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. (…)”
- „W niektórych badaniach włączonych do analizy badań jednoramiennych wyników nie przedstawiono w podziale na populację GLD i PLD (…).”
- „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 triglicerydów 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. (…)”„
- Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących badaną interwencję oraz komparator. (…)”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W badaniach NIH 991265/20010769 i Cook 2021a nie uczestniczyły polskie ośrodki.
- W trakcie badania NIH 991265/20010769 rozszerzono kryteria kwalifikacji i zwiększono liczebność próby, a w etapie głównym zmodyfikowano schemat dawkowania metreleptyny. Zmodyfikowany schemat dawkowania stosowany w badaniu NIH 20010769 był zasadniczo zgodny z ChPL Myalepta. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu dopuszczano zwiększenie dawki do 0,24 mg/kg/dobę, podczas gdy ChPL przewiduje maksymalnie 0,13 mg/kg/dobę u pacjentów o masie ciała ≤40 kg lub 10 mg/dobę u pacjentów >40 kg.
- W badaniu Cook 2021a pomimo przeprowadzonego dopasowania utrzymywały się różnice w charakterystykach pacjentów między kohortami, wskazujące na większe nasilenie choroby w grupie leczonej metreleptyną.
- Ze względu na małą liczbę zgonów w obu porównywanych kohortach badania Cook 2021a oszacowanie wpływu metreleptyny na śmiertelność jest obarczone niepewnością. W podgrupie chorych z GLD nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie czasu do zgonu ani ryzyka zgonu. Ponadto brak odrębnej analizy wyników w populacji pediatrycznej ogranicza możliwość oceny wpływu metreleptyny na śmiertelność w tej populacji.
- Zakres dostępnych danych porównawczych był ograniczony, ponieważ ocenę skuteczności metreleptyny oparto głównie na wynikach badań jednoramiennych.
- Możliwość jednoznacznej oceny skuteczności metreleptyny jest ograniczona ze względu na zróżnicowanie ocenianych populacji oraz niejednorodność uzyskanych wyników. Ponadto w populacji CFAS, najbardziej zbliżonej do populacji objętej wnioskowanym programem lekowym, dla części ocenianych punktów końcowych nie wykazano IS zmian względem wartości początkowych.

### 4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, przedstawiając je odrębnie dla poszczególnych badań i punktów końcowych. Ze względu na zróżnicowanie metodyczne i kliniczne badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przeprowadzenie metaanalizy nie było zasadne. [redacted]

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „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. (…)”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W badaniu Cook 2021a porównano kohortę leczoną metreleptyną z kohortą chorych nieleczonych metreleptyną. Ze względu na dostępność danych dotyczących leczenia wspomagającego jedynie dla 38,7% chorych z kohorty nieleczonej nie było możliwe przeprowadzenie pełnej oceny porównawczej MET + BSC względem BSC.

[redacted]

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Zakres wyników przedstawionych w niniejszej AWA ograniczono do punktów końcowych o największym znaczeniu dla oceny skuteczności metreleptyny, w tym pierwszorzędowych i wybranych drugorzędowych punktów końcowych oraz wyników wykorzystanych do modelowania efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej. Przedstawiono wyniki porównania MET + BSC względem BSC na podstawie badania Cook 2021a oraz wyniki badania NIH 991265/20010769, z uwzględnieniem poszczególnych populacji, w tym FAS i CFAS. Wyniki dotyczące skuteczności metreleptyny pochodzące z pozostałych badań jednoramiennych przedstawiono w sposób zbiorczy [redacted] Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.9.-3.12. AKL wnioskodawcy.

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie (IS) zaznaczono pogrubioną czcionką.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**MET + BSC vs BSC (Cook 2021a)**

**Czas do wystąpienia zgonu**

W grupie pacjentów leczonych MET (N=103) odnotowano łącznie 11 zgonów wśród chorych na GLD, w tym 7 u pacjentów z postacią wrodzoną i 4 z postacią nabytą, oraz 1 zgon wśród chorych na PLD. W grupie chorych nieleczonych MET (N=103) odnotowano 9 zgonów wśród chorych na GLD oraz 3 zgony wśród chorych na PLD. Najczęściej raportowanymi przyczynami zgonów były choroby serca, wątroby i nerek oraz zakażenia.

Nie wykazano IS różnicy w czasie do wystąpienia zgonu między grupą leczoną MET a grupą nieleczoną MET, zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji GLD, jednakże w badaniu nie przedstawiono czasu do wystąpienia zgonu dla poszczególnych grup.

**Ryzyko zgonu**

Po dostosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a względem innych zmiennych (rodzaju lipodystrofii, wieku, stężenia triglicerydów, podwyższonego stężenia HbA1c, wystąpienia ≥1 epizodu zapalenia trzustki oraz obecności nieprawidłowości dotyczących serca lub nerek) w populacji ogólnej wykazano IS, o 65% mniejsze ryzyko zgonu u pacjentów leczonych MET w porównaniu z pacjentami nieleczonymi MET [HR=0,348 (95%CI: 0,134; 0,900), p=0,029].

W populacji GLD nie wykazano IS różnicy między grupami w zakresie ryzyka zgonu.

**Porównanie skuteczności MET względem BSC**

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

**Badanie główne NIH 991265/20010769**

Zdaniem analityków Agencji, ze względu na jednoczesne stosowanie metreleptyny oraz terapii wspomagającej obejmującej leki wpływające na oceniane parametry metaboliczne, za najbardziej miarodajne w ocenie skuteczności metreleptyny należy uznać wyniki uzyskane w populacji CFAS. W tej populacji w trakcie 12-miesięcznej obserwacji nie zwiększano dawek leków hipoglikemizujących ani hipolipemizujących, a w części przypadków dawki te zmniejszano. Populacja CEEAS, obejmująca pacjentów z populacji CFAS bez istotnych odstępstw od protokołu badania, również może być uznana za odpowiednią do oceny skuteczności terapii, jednak mniejsza liczebność tej populacji (GLD: 33 vs 54 w CFAS; PLD: 13 vs 23 w CFAS) wiąże się z większą niepewnością uzyskiwanych wyników i ogranicza ich wiarygodność.

Przerwanie stosowania BSC

Wyniki przedstawiono dla chorych stosujących poszczególne rodzaje leczenia towarzyszącego na początku badania [**komentarz analityka Agencji**: wnioskodawca wskazał, że wyniki przedstawiono dla populacji FAS].

Wśród chorych na GLD przerwanie stosowania insuliny odnotowano u 16 z 39 chorych (41,0%), doustnych leków przeciwcukrzycowych u 7 z 32 chorych (21,9%), natomiast leków obniżających stężenie lipidów u 8 z 34 chorych (23,5%).

Wśród chorych na PLD stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz leków obniżających stężenie lipidów przerwał 1 chory, odpowiednio spośród 28 (3,6%) i 34 chorych (2,9%). Żaden z 19 chorych na PLD stosujących insulinę w chwili rozpoczęcia badania nie przerwał insulinoterapii.

Powstawanie przeciwciał

Wyniki przedstawiono dla chorych z dostępnymi wynikami oceny przeciwciał uzyskanymi za pomocą testu wiązania receptora (ang. *receptor binding assay set*) [**komentarz analityka Agencji**: wnioskodawca wskazał, że wyniki przedstawiono dla populacji FAS].

Wśród chorych na GLD obecność przeciwciał anty-MET stwierdzono u 48 z 50 chorych (96,0%), natomiast przeciwciała neutralizujące wystąpiły u 25 z 50 chorych (50,0%). [**Komentarz analityka Agencji**: W publikacji źródłowej nie sprecyzowano, czy dane dotyczą wyników uzyskanych w 12. mies., czy w dowolnym momencie badania.]

W populacji PLD obecność przeciwciał anty-MET stwierdzono u 29 z 31 chorych (93,5%), a przeciwciała neutralizujące wystąpiły u 9 z 31 chorych (29,0%). W podgrupie 1 PLD przeciwciała anty-MET stwierdzono u 21 z 23 chorych (91,3%), natomiast przeciwciała neutralizujące wystąpiły u 6 z 23 chorych (26,1%).

Wnioskodawca przypisał dane dotyczące ustąpienia neutralizującego efektu działania przeciwciał wyłącznie do badania NIH 991265/20010769, podczas gdy zgodnie z raportem EMA analiza ta obejmowała łączne dane

z badań NIH 991265/20010769 i FHA101. Dotyczy to zarówno chorych z GLD, wśród których ustąpienie neutralizującego efektu działania przeciwciał stwierdzono u 15 z 25 chorych z przeciwciałami neutralizującymi (60,0%), jak i chorych z PLD, wśród których wynik ten odnotowano u 6 z 13 chorych (46,2%).

HbA1c

Wśród chorych na GLD w 12. mies./LOCF wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia HbA1c z 8,6% do 6,4% w populacji FAS [MD=-2,2%; p<0,001] oraz z 8,5% do 6,6% w populacji CFAS [MD=-1,9%; p<0,001]. [**Komentarz analityka Agencji**: zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję wynik ten jest istotny klinicznie.]

Wśród chorych na PLD w 12. mies./LOCF wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia HbA1c z 7,9% na początku badania do 7,4% w populacji FAS [MD=-0,5±1,06%; p=0,005]. Po wykluczeniu danych jednego chorego średnie stężenie HbA1c zmniejszyło się z 8,0% do 7,5% [MD=-0,5±1,00%; p=0,005]. W populacji CFAS nie wykazano IS zmiany stężenia HbA1c. [**Komentarz analityka Agencji**: zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję, powyższe wyniki są istotne klinicznie.]

W podgrupie 1 PLD w 12. mies./LOCF wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia HbA1c z 8,7% na początku badania do 7,9% w populacji FAS [MD=-0,8%; p<0,001]. Po wykluczeniu danych jednego chorego średnie stężenie HbA1c zmniejszyło się z 8,8% do 8,0% [MD=-0,8%; p<0,001], natomiast w populacji CFAS z 8,2% do 7,6% [MD=-0,6±0,99%; p=0,008]. W podgrupie 2 PLD również wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia HbA1c z 9,4% do 8,4% w 12. mies./LOCF w populacji FAS [MD=-1,0%; p=0,003]. [**Komentarz analityka Agencji**: zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję wyniki te są istotne klinicznie.]

**Tabela 14. Średnie stężenie HbA1c na początku badania i po terapii metreleptyną**

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | Populacja | Podgrupa | MET | | | | MD (SD)* | P** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Wartość początkowa | | Wartość końcowa | | | |
| | | | | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | |
| **Lipodystrofia uogólniona** | | | | | | | | | | |
| **NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)** | **12 mies. /LOCF** | HbA1c [%] | Populacja FAS | Ogółem | 8,6 (2,33) | 59*** | 6,4 (1,68) | 59 | **-2,2 (n/o)** | **<0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (Brown 2018)** | | | Populacja CFAS | Ogółem | 8,5 (2,1)^ | 30 | 6,6 (1,68)^ | 30 | **-1,9 (n/o)** | **<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)** | **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)** | **0,005** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja CFAS | | 7,5 (2,1)^ | 31 | 7,2 (1,7)^ | 31 | -0,3 (n/o) | Brak IS |
| **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)** | **<0,001** |
| **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)** | **<0,001** |

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | Populacja | Podgrupa | MET | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Wartość początkowa | | Wartość końcowa | | MD (SD)* | P** |
| | | | | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja CFAS | | 8,2 (1,9)^ | 23 | 7,6 (1,8)^ | 23 | **-0,6 (0,99)** | **0,008** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja FAS | Pod-grupa 2 PLD | 9,4 (b/d) | 22 | 8,4 (b/d) | 22 | **-1,0 (n/o)** | **0,003** |

*na podstawie obliczeń własnych wnioskodawcy

**p-wartość wskazana przez autorów badania

***liczba chorych podana w publikacji Brown 2018, w publikacji EMA 2018 wskazano 62 chorych

^SD na podstawie danych odczytanych z wykresu

^^liczba chorych podana w publikacji Oral 2019, w publikacji EMA 2018 wskazano 37 chorych

^^^liczba chorych podana w publikacji Oral 2019, w publikacji EMA 2018 wskazano 28 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

Wśród chorych na GLD w 12. mies./LOCF wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia HbA1c względem wartości początkowych w populacji FAS [MC=-2,2±2,15%; p≤0,001] oraz CFAS [MC=-1,9±1,81%; p≤0,001]. W podgrupach chorych z nabytą i wrodzoną GLD średnia zmiana wyniosła odpowiednio -2,9% i -1,8%, przy czym nie przedstawiono wartości p. W 12. mies. wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia HbA1c w populacjach EEAS [MC=-2,2±2,19%; p<0,001] i CEEAS [MC=-1,8±1,75%; p<0,001]. W analizie opartej na modelach mieszanych dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM) wykazano IS zmniejszenie stężenia HbA1c w 12. mies. [LSM=-2,29%; p<0,001], w 48. mies. [LSM=-2,06±1,19%; 0<0,001] oraz w analizie obejmującej wszystkie wizyty [LSM=-1,4%; p<0,001]. [**Komentarz analityka Agencji**: zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję wyniki te są istotne klinicznie.]

Wśród chorych na PLD w 12. mies./LOCF wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia HbA1c względem wartości początkowych w populacji FAS [MC=-0,6±1,21%; p=0,005]. Po wykluczeniu danych jednego chorego również wykazano IS zmniejszenie stężenia HbA1c [MC=-0,6±1,22%; p=0,005]. W populacji CFAS nie wykazano IS zmiany stężenia HbA1c. W analizie MMRM w 12. mies. wykazano IS zmniejszenie stężenia HbA1c [LSM=-0,5%; p=0,024]. [**Komentarz analityka Agencji**: zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję wyniki te są istotne klinicznie.]

W podgrupie 1 PLD w 12. mies./LOCF wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia HbA1c w populacji FAS [MC=-0,9±1,22%; p<0,001], po wykluczeniu danych jednego chorego [MC=-0,9±1,23%; p<0,001] oraz w populacji CFAS [MC=-0,7±0,69%; p=0,008]. W 12. mies. IS zmniejszenie średniego stężenia HbA1c odnotowano w populacji EEAS [MC=-0,9±1,45%; p=0,011], natomiast w populacji CEEAS zmiana nie była IS. W analizie MMRM również wykazano IS zmniejszenie stężenia HbA1c [LSM=-0,9±1,31%; p<0,001]. [**Komentarz analityka Agencji**: zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję wyniki te są istotne klinicznie.]

W podgrupie 2 PLD w 12. mies./LOCF wykazano IS zmniejszenie stężenia HbA1c w populacji FAS [MC=-1,0%; p=0,003]. [**Komentarz analityka Agencji**: zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję wynik ten jest istotny klinicznie.]

W analizie MMRM obejmującej wszystkie wizyty wykazano IS zmniejszenie stężenia HbA1c w populacji PLD ogółem [LSM=-0,4±0,85%; p=0,007] oraz w podgrupie 1 PLD [LSM=-0,6±1,04%; p<0,001]. [**Komentarz analityka Agencji**: zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję wynik dla populacji PLD ogółem nie jest istotny klinicznie. Dla podgrupy 1 PLD różnica jest istotna klinicznie.]

**Tabela 15. Zmiana średniego stężenia HbA1c względem wartości początkowych**

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | Populacja | Podgrupa | MET | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | MC (SD) | N | p* |
| **Lipodystrofia uogólniona** | | | | | | | |
| **NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)** | **12 mies. /LOCF** | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [%] | Populacja FAS | Ogółem | **-2,2 (2,15)** | 59 | **≤0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (Brown 2018)** | | | Populacja FAS (analiza MMRM)^^ | | **-2,29 (1,47)^#** | 41^^ | **<0,001** |
| | | | Populacja FAS | Nabyta GLD | -2,9 (b/d) | 21 | b/d |
| | | | | Wrodzona GLD | -1,8 (b/d) | 45 | b/d |
| **NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)** | | | Populacja CFAS | Ogółem | **-1,9 (1,81)** | 30^^^ | **≤0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (EMA 2018)** | | | Populacja EEAS** | | **-2,2 (2,19)** | 38 | **<0,001** |
| | | | Populacja CEEAS*** | | **-1,8 (1,75)** | 33 | **<0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (Brown 2018)** | **Ogółem◊◊◊** | | Populacja FAS (analiza MMRM)^^ | | **-1,4 (b/d)** | b/d | **<0,001** |
| | **48 mies.** | | | | **-2,06 (1,19)^#^^^** | 11^^ | **<0,001** |
| **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◊ | **0,005** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja FAS (analiza MMRM)^^ | | **-0,5 (1,34)^** | 31 | **0,024** |
| **NIH 991265/20010769 (EMA 2018)** | | | Populacja FAS z wykluczeniem danych dla 1 chorego& | | **-0,6 (1,22)** | 36 | **0,005** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja CFAS | | -0,4 (b/d) | 31 | Brak IS |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)** | | | Populacja FAS | Podgrupa 1 PLD | **-0,9 (1,22)** | 30◊◊ | **<0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja FAS (analiza MMRM)^^ | | **-0,9 (1,31)^** | 22 | **<0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (EMA 2018)** | | | Populacja FAS z wykluczeniem danych dla 1 chorego& | | **-0,9 (1,23)** | 27 | **<0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)** | | | Populacja CFAS | Podgrupa 1 PLD | **-0,7 (0,69)** | 23 | **0,008** |
| **NIH 991265/20010769 (EMA 2018)** | | | Populacja EEAS** | | **-0,9 (1,45)** | 19 | **0,011** |
| | | | Populacja CEEAS*** | | -0,5 (0,75) | 13 | Brak IS |

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | Populacja | Podgrupa | MET | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | MC (SD) | N | p* |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja FAS | Podgrupa 2 PLD | **-1,0 (b/d)** | 22 | **0,003** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | **Ogółem**◊◊◊ | | Populacja FAS (analiza MMRM)^^ | Ogółem | **-0,4 (0,85)^** | 37 | **0,007** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | | Podgrupa 1 PLD | **-0,6 (1,04)^** | 27 | **<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

#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

◊◊liczba chorych podana w publikacji Oral 2019, w publikacji EMA 2018 wskazano 28 chorych

◊◊◊w ogólnej analizie MMRM oceniono średnie poziomy dla wszystkich wizyt

TG

Wśród chorych na GLD w 12. mies./LOCF wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia triglicerydów na czczo z 14,7 mmol/l do 4,5 mmol/l w populacji FAS [MD=-10,2±22,2 mmol/l; p=0,001] oraz z 8,6 mmol/l do 3,2 mmol/l w populacji CFAS [MD=-5,4±15,5 mmol/l; p=0,026].

Wśród chorych na PLD nie wykazano IS zmiany średniego stężenia triglicerydów na czczo w 12. mies./LOCF w populacji FAS. Po wykluczeniu danych jednego chorego wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia triglicerydów z 12,5 mmol/l do 5,4 mmol/l [MD=-7,1±17,01 mmol/l; p=0,013]. W populacji CFAS nie wykazano IS zmiany stężenia triglicerydów.

W podgrupie 1 PLD w 12. miesiącu/LOCF wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia triglicerydów na czczo z 15,2 mmol/l na początku badania do 7,2 mmol/l w populacji FAS [MD=-8,0 mmol/l; p<0,001] i z 12,6 mmol/l do 5,4 mmol/l w populacji CFAS [MD=-7,2 mmol/l; p<0,001]. Po wykluczeniu danych jednego chorego średnie stężenie triglicerydów zmniejszyło się z 15,7 mmol/l do 6,0 mmol/l [MD=-9,7 mmol/l; p<0,001]. W podgrupie 2 PLD również wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia triglicerydów na czczo z 20,4 mmol/l do 7,1 mmol/l w populacji FAS [MD=-13,3 mmol/l; p<0,001].

**Tabela 16. Średnie stężenie triglicerydów na czczo na początku badania i po terapii metreleptyną**

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | Populacja | Pod-grupa | MET | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Wartość początkowa | | Wartość końcowa | | MD (SD)* | p** |
| | | | | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | |
| **Lipodystrofia uogólniona** | | | | | | | | | | |
| **NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)** | **12 mies. /LOCF** | Stężenie triglicerydów na czczo [mmol/l] | Populacja FAS | Ogółem | 14,7 (25,66) | 57*** | 4,5 (6,10) | 57^ | **-10,2 (22,2)** | **0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (Brown 2018)** | | | Populacja CFAS | Ogółem | 8,6 (14,4)# | 44 | 3,2 (3,53)# | 44 | **-5,4 (15,5)** | **0,026** |

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | Populacja | Pod-grupa | MET | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Wartość początkowa | | Wartość końcowa | | MD (SD)* | p** |
| | | | | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | |
| **Lipodystrofia częściowa** | | | | | | | | | | |
| **NIH 991265/20010769 (EMA 2018)** | **12 mies. /LOCF** | Stężenie triglicerydów na czczo [mmol/l] | Populacja FAS | Ogółem | 12,2 (23,10) | 40 | 6,3 (8,99) | 37 | -5,9 (13,7) | Brak IS |
| **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)** | **0,013** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja CFAS | | 11,0 (18,7)[#] | 31 | 5,1 (5,0)[#] | 31 | -5,9 (n/o) | Brak IS |
| **NIH 991265/20010769 (EMA 2018)** | | | Populacja FAS | Podgrupa 1 PLD | 15,2 (26,07) | 30 | 7,2 (10,19) | 28 | **-8,0 (n/o)** | **<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)** | **<0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja CFAS | | 12,6 (20,4)[#] | 23 | 5,4 (5,3)[#] | 23 | **-7,2 (n/o)** | **<0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja FAS | Podgrupa 2 PLD | 20,4 (b/d) | 22 | 7,1 (b/d) | 22 | **-13,3 (n/o)** | **<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

^liczba chorych podana w publikacji Brown 2018, w publikacji EMA 2018 wskazano 58 chorych

^^liczba chorych podana w publikacji Oral 2019, w publikacji EMA 2018 wskazano 36 chorych

^^^liczba chorych podana w publikacji Oral 2019, w publikacji EMA 2018 wskazano 27 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

Wśród chorych na GLD w 12. mies./LOCF wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia triglicerydów na czczo względem wartości początkowych w populacji FAS [MC=-32,1±71,28%; p=0,001] oraz CFAS [MC=-26,5±76,17%; p=0,026]. W podgrupach chorych z nabytą i wrodzoną GLD średnia zmiana wyniosła odpowiednio -53,5% i -22,2%, przy czym nie przedstawiono wartości p. W 12. mies. wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia triglicerydów w populacjach EEAS [MC=-49,8±42,14%; p<0,001] i CEEAS [MC=-46,6±42,74%; p<0,001]. W analizie MMRM również wykazano IS zmniejszenie stężenia triglicerydów w 12. mies. [LSM=-12,1±11,38 mmol/l; p<0,001], w 48. mies. [LSM=-13,5±11,11 mmol/l; p<0,001] oraz w analizie obejmującej wszystkie wizyty [LSM=-22,4 mmol/l; p<0,001].

Wśród chorych na PLD nie wykazano IS zmiany średniego stężenia triglicerydów na czczo względem wartości początkowych w 12. miesiącu/LOCF w populacji FAS i CFAS. Po wykluczeniu danych jednego chorego wykazano natomiast IS zmniejszenie stężenia triglicerydów [MC=-20,8±47,93%; p=0,013]. W analizie MMRM w 12. mies. nie wykazano IS zmiany średniego stężenia triglicerydów na czczo względem wartości początkowych.

W podgrupie 1 PLD w 12. miesiącu/LOCF nie wykazano IS zmiany średniego stężenia triglicerydów na czczo względem wartości początkowych w populacji FAS. Wykazano natomiast IS zmniejszenie stężenia triglicerydów po wykluczeniu danych jednego chorego [MC=-37,4±30,81%; p=0,001] oraz w populacji CFAS [MC=-34,0±31,44%; p<0,001]. W 12. mies. IS zmniejszenie średniego stężenia triglicerydów odnotowano również w populacjach EEAS [MC=-41,3±27,73%; p<0,001] i CEEAS [MC=-39,1±25,43%; p<0,001]. W analizie MMRM średnia zmiana wyniosła -36,2%, przy czym nie przedstawiono wartości p.

W podgrupie 2 PLD również wykazano IS zmniejszenie średniego stężenia triglicerydów na czczo względem wartości początkowych w 12. miesiącu/LOCF w populacji FAS [MC=-42,8%; p<0,001].

W analizie MMRM obejmującej wszystkie wizyty nie wykazano IS procentowej zmiany stężenia triglicerydów na czczo w populacji PLD ogółem, natomiast w podgrupie 1 PLD wykazano IS zmniejszenie stężenia triglicerydów [LSM=-18,6%; p=0,004].

W analizie MMRM w populacji PLD ogółem nie wykazano IS zmiany bezwzględnej stężenia triglicerydów w 12. mies. i w analizie obejmującej wszystkie wizyty. W podgrupie 1 PLD wykazano natomiast IS zmniejszenie stężenia triglicerydów zarówno w 12 mies. [LSM=-36,4±45,83 mmol/l; p<0,001], jak i w analizie obejmującej wszystkie wizyty [LSM=-18,1±34,16 mmol/l; p=0,027].

**Tabela 17. Zmiana średniego stężenia triglicerydów na czczo względem wartości początkowych**

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | Populacja | Podgrupa | MET | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | MC (SD) | N | p* |
| **Lipodystrofia uogólniona** | | | | | | | |
| **NIH 991265/20010769 (Brown 2018, EMA 2018)** | **12 mies. /LOCF** | Zmiana stężenia triglicerydów na czczo względem wartości początkowych [%] | Populacja FAS | Ogółem | **-32,1 (71,28)** | 57 | **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 (Brown 2018, EMA 2018)** | | | Populacja CFAS | Ogółem | **-26,5 (76,17)** | 44^^^ | **0,026** |
| | | | EEAS** | | **-49,8 (42,14)** | 38 | **<0,001** |
| | | | CEEAS*** | | **-46,6 (42,74)** | 33 | **<0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (Brown 2018)** | **12 mies.** | Zmiana stężenia triglicerydów na czczo względem wartości początkowych [mmol/l]] | Populacja FAS (analiza MMRM)^^ | | **-12,1 (11,38)#^** | 40^^ | **<0,001** |
| | **Ogółem◊◊◊** | | | | **-22,4 (b/d)** | b/d | **<0,001** |
| | **48 mies.** | | | | **-13,5 (11,11)#^** | 13^^ | **<0,001** |
| **Lipodystrofia częściowa** | | | | | | | |
| **NIH 991265/20010769 (EMA 2018)** | **12 mies. /LOCF** | Zmiana stężenia triglicerydów na czczo względem wartości początkowych [%] | Populacja FAS | Ogółem | 11,3 (201,21) | 37 | 0,734 |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja FAS (analiza MMRM)^^ | | -16,7 (b/d) | 30 | Brak IS |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)** | | | Populacja FAS z wykluczeniem danych dla 1 chorego& | | **-20,8 (47,93)** | 39◊ | **0,013** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja CFAS | | -19,2 (b/d) | 31 | Brak IS |
| **NIH 991265/20010769 (EMA 2018)** | | | Populacja FAS | Podgrupa 1 PLD | 5,7 (229,95) | 28 | Brak IS |
| **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◊◊ | **<0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)** | | | Populacja CFAS | Podgrupa 1 PLD | **-34,0 (31,44)** | 23 | **<0,001** |

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | Populacja | Podgrupa | MET | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | MC (SD) | N | p* |
| **NIH 991265/20010769 (EMA 2018)** | | | EEAS** | | **-41,3 (27,73)** | 19 | **<0,001** |
| | | | CEEAS*** | | **-39,1 (25,43)** | 13 | **<0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | | | Populacja FAS | Podgrupa 2 PLD | **-42,8 (b/d)** | 22 | **<0,001** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | **Ogółem**◊◊◊ | | Populacja FAS (analiza MMRM)^^ | Ogółem | -8,3 (b/d) | 36 | Brak IS |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019, EMA 2018)** | | | | Podgrupa 1 PLD | **-18,6 (b/d)** | 26 | **0,004** |
| **NIH 991265/20010769 (Oral 2019)** | **12 mies.** | Zmiana stężenia triglicerydów na czczo względem wartości początkowych [mmol/l] | Populacja FAS (analiza MMRM)^^ | Ogółem | -16,4 (31,2) #^ | 30 | Brak IS |
| | | | | Podgrupa 1 PLD | **-36,4 (45,83) #^** | 21 | **<0,001** |
| | **Ogółem**◊◊◊ | | | Ogółem | -8,9 (33,60) #^ | 36 | Brak IS |
| | | | | Podgrupa 1 PLD | **-18,1 (34,16) #^** | 26 | **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

&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

◊◊liczba chorych podana w publikacji Oral 2019, w publikacji EMA 2018 wskazano 27 chorych

◊◊◊w ogólnej analizie MMRM oceniono średnie poziomy dla wszystkich wizyt

Wnioskodawca przedstawił również wyniki w populacji FAS w zależności od wartości HbA1c i stężenia triglicerydów na początku badania. Ze względu na brak informacji dotyczących istotności statystycznej uzyskanych wyników odstąpiono od ich przedstawienia w niniejszej AWA. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.10.1.1.-3.10.1.2 AKL wnioskodawcy.

Ponadto wnioskodawca przedstawił także dodatkowe wyniki dotyczące częstości uzyskiwania docelowych wartości parametrów laboratoryjnych, definiowanych na podstawie stopnia redukcji lub osiągniętego stężenia HbA1c i triglicerydów. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.10.1.4. AKL wnioskodawcy.

Poziom glukozy w osoczu na czczo (ang. *fasting plasma glucose*, FPG)

W populacji chorych na GLD w 12. mies./LOCF wykazano IS zmniejszenie poziomu FPG względem wartości początkowej w populacji FAS [MC=-3,0±4,72 mmol/l; p≤0,001] oraz CFAS [MC=-2,3 mmol/l; p≤0,001]. W populacji FAS w podgrupie kobiet wykazano IS zmniejszenie poziomu FPG [MC=-3,4 mmol/l; p<0,001], podczas gdy w podgrupie mężczyzn zmiana nie była IS. W analizie MMRM odnotowano IS zmniejszenie poziomu FPG względem wartości początkowej w 12. mies. [LSM=-3,06±2,24 mmol/l; p<0,001], w 48 mies [LSM=-3,57±2,78 mmol/l; p<0,001] oraz w analizie obejmującej wszystkie wizyty [LSM=-2,1 mmol/l; p<0,001].

W populacji PLD ogółem w 12. mies./LOCF nie wykazano IS zmiany poziomu FPG względem wartości początkowej w populacji FAS i CFAS. W analizie MMRM odnotowano IS zmniejszenie poziomu FPG względem wartości początkowej po 12 miesiącach leczenia [LSM=-1,2±2,78 mmol/l; p=0,014].

W podgrupie 1 PLD odnotowano IS zmniejszenie poziomu FPG względem wartości początkowej w 12. miesiącu/LOCF w populacji FAS [MC=-1,8 mmol/l; p=0,023]. W analizie MMRM w 12. mies. również wykazano IS zmniejszenie poziomu FPG [LSM=-1,9 mmol/l; p<0,001]. [**Komentarz analityka Agencji**: w raporcie

EMA 2018 dla zmiany poziomu FPG w podgrupie 1 PLD w 12. miesiącu/LOCF przedstawiono wynik MC=-1,8±2,83 mmol/l; p=0,003, natomiast w publikacji Oral 2019 podano MC=-1,8 mmol/l; p=0,023. Wnioskodawca przyjął wartość p przedstawioną w publikacji Oral 2019. Jednocześnie wnioskodawca dla analizy MMRM w 12. mies. podał wynik LSM=-1,8±2,83 mmol/l; p<0,001. Zgodnie z publikacją Oral 2019 w analizie MMRM w 12. mies. zmiana FPG wyniosła LSM=-1,9 mmol/l; p<0,001.]

W analizie MMRM obejmującej wszystkie wizyty wykazano IS zmniejszenie poziomu FPG zarówno w populacji PLD ogółem [LSM=-0,8±1,82 mmol/l; p=0,002], jak i w podgrupie 1 PLD [LSM=-1,2±2,08 mmol/l; p<0,001].

Stężenie cholesterolu

Wyniki przedstawiono dla populacji FAS.

Wśród chorych na GLD w 12. mies./LOCF średnie stężenie cholesterolu całkowitego zmniejszyło się z 5,9 mmol/l do 3,9 mmol/l, a średnie stężenie cholesterolu LDL z 2,6 mmol/l do 2,0 mmol/l. Średnie zmiany względem wartości początkowych wyniosły odpowiednio -2,3 mmol/l (-28,0%) oraz -0,9 mmol/l (-24,0%).

W podgrupie 1 PLD w 12. mies./LOCF średnie stężenie cholesterolu całkowitego zmniejszyło się z 6,4 mmol/l do 5,6 mmol/l, natomiast średnie stężenie cholesterolu LDL wynosiło 2,8 mmol/l zarówno na początku badania, jak i po 12 mies. leczenia. Średnie zmiany względem wartości początkowych wyniosły odpowiednio -0,9 mmol/l (-11,0%) oraz -0,3 mmol/l (-4,0%).

Nie przedstawiono wartości p uzyskanych wyników.

Stężenie glukozy i insuliny

Wyniki doustnego testu obciążenia glukozą (ang. *Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT) przedstawiono dla chorych z dostępnymi pomiarami, natomiast wyniki dotyczące stężenia insuliny na czczo przedstawiono dla chorych niestosujących jednocześnie insulinoterapii, z dostępnymi danymi dotyczącymi stężenia insuliny [**komentarz analityka Agencji**: wnioskodawca wskazał, że wyniki przedstawiono dla populacji FAS].

W celu oceny wpływu terapii MET na tolerancję glukozy przeprowadzono OGTT, w którym podawano od 1,75 g glukozy/kg masy ciała, maksymalnie 75 g glukozy. Wśród chorych na GLD w 12. mies. średnia zmiana stężenia glukozy względem wartości początkowych, obliczona dla wszystkich punktów czasowych testu OGTT (0-180 min), wyniosła -4,2±5,23 mmol/l. W podgrupie 1 PLD średnia zmiana wyniosła -0,8±2,40 mmol/l.

Wśród chorych nieotrzymujących jednocześnie insulinoterapii mediana zmiany stężenia insuliny na czczo względem wartości początkowej w 12. miesiącu/LOCF wyniosła -20,6 mj./l u 28 chorych z GLD oraz 1,5 mj./l u 14 chorych z podgrupy 1 PLD.

Nie przedstawiono wartości p uzyskanych wyników.

Funkcjonowanie wątroby

**Poziom aminotransferaz**

Wyniki przedstawiono dla populacji FAS.

Wśród chorych na GLD średni poziom ALAT wynosił 111,9 j./l na początku badania i 76,3 j./l w 12. miesiącu/LOCF. Średnia zmiana poziomu ALAT względem wartości początkowej wyniosła -53,1±126,6 j./l i była IS (p=0,010). Nie wykazano IS zmiany poziomu AspAT względem wartości początkowej.

W populacji PLD ogółem oraz w podgrupie 1 PLD zmiany poziomu ALAT i AspAT względem wartości początkowych nie były IS.

**Objętość wątroby**

Wyniki dotyczące zmian objętości wątroby przedstawiono dla chorych z dostępnym pomiarem objętości wątroby przed rozpoczęciem leczenia i co najmniej jednym pomiarem po jego rozpoczęciu [**komentarz analityka Agencji**: wnioskodawca wskazał, że wyniki przedstawiono dla populacji FAS].

Wśród chorych na GLD w 12. mies. wykazano IS zmniejszenie średniej objętości wątroby z 3 357,7 ml do 2 193,0 ml [MD=-1164,7ml; p≤0,001]. Średnia zmiana objętości wątroby względem wartości początkowych wyniosła -33,8% (p≤0,001).

Wśród chorych na PLD w 12. mies. wykazano IS zmniejszenie średniej objętości wątroby z 2 624,6 ml do 2 169,9 ml w populacji FAS [MD=-454,7±341,80 ml; p=0,004] oraz z 2 411,7 ml do 2 013,3 ml w podgrupie 1 PLD [MD=-398,4±328,62 ml; p=0,011]. Średnie zmiany objętości wątroby względem wartości początkowych wyniosły odpowiednio -13,4% (p=0,004) i -12,4% (p=0,011).

Wśród 7 chorych pediatrycznych (<18 r.ż.) na GLD z dostępną oceną objętości wątroby w 12. mies. średnia redukcja objętości wątroby względem wartości początkowej wyniosła -35,1%.

Redukcję objętości wątroby we wszystkich ocenach lub od 12. miesiąca odnotowano u 19 z 21 chorych na GLD (90,5%) oraz u 5 z 8 chorych na PLD (62,5%). Wśród 19 chorych na GLD wielkość redukcji wynosiła od 7% do 71%, przy czym u 12 z 19 chorych (63,2%) objętość wątroby zmniejszyła się o ≥30%. Wśród 5 chorych na PLD wielkość redukcji wynosiła od 8% do 51%. Redukcję we wszystkich ocenach po rozpoczęciu leczenia stwierdzono odpowiednio u 15 z 21 (71,4%) i 4 z 8 chorych (50,0%). Ponadto u kolejnych 4 z 21 chorych na GLD (19,0%) i 1 z 8 chorych na PLD (12,5%) redukcja występowała we wszystkich ocenach przeprowadzonych od 12. mies. leczenia.

W populacji pediatrycznej (n=13) u 10 chorych (76,9%) redukcja objętości wątroby występowała we wszystkich ocenach po rozpoczęciu leczenia, natomiast u pozostałych 3 chorych (23,1%) we wszystkich ocenach przeprowadzonych po 12. mies. leczenia. Wielkość redukcji wynosiła od 7% do 64%, przy czym u 8 z 13 chorych (61,5%) objętość wątroby zmniejszyła się o ≥30%.

Nie przedstawiono wartości p dla średnich zmian objętości wątroby względem wartości początkowych ani wyników dotyczących częstości występowania jej redukcji.

**Badania jednoramienne**

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki badań jednoramiennych. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki z wybranych[12] badań u chorych z rozpoznaniem lipodystrofii niezwiązanej z wirusem HIV, w populacji zbliżonej do docelowej. Poza obserwowaną w większości badań poprawą kontroli metabolicznej, parametrów lipidowych oraz stanu wątroby, w pojedynczych badaniach wykazano również:

- u dzieci i młodzieży wykazano zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę oraz brak niekorzystnego wpływu leczenia na wzrost, dojrzewanie płciowe i kostne (Brown 2017);
- odnotowano poprawę histologiczną NASH, głównie w zakresie zmniejszenia stłuszczenia wątroby i uszkodzenia hepatocytów, przy ograniczonym wpływie na włóknienie (Javor 2005a, Akinci 2021a, Safar Zadeh 2013);
- zaobserwowano poprawę parametrów nerkowych, w tym redukcję albuminurii i białkomoczu u pacjentów z lipodystrofią uogólnioną (Lee 2019);
- wykazano poprawę wrażliwości na insulinę, funkcji komórek β trzustki oraz wydzielania insuliny (Vatier 2016);
- stwierdzono szybkie zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów z częściową lipodystrofią i hipoleptynemią (Vieira 2022);
- wczesne wdrożenie metreleptyny wiązało się z lepszą długoterminową kontrolą metaboliczną i potencjalnym ograniczeniem progresji włóknienia wątroby (Brush 2024).

Szczegółowe informacje oraz opis wyników pozostałych badań jednoramiennych w rozdziale 3.6.2. oraz 7.8 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 18. Podsumowanie badań jednoramiennych stosowania metreleptyny u pacjentów z lipodystrofią niezwiązaną z HIV**

| Publikacja | Wyniki |
|---|---|
| **Ajluni 2016 (FHA101)** | Cel badania: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa metreleptyny u pacjentów z częściową lipodystrofią (PLD) w ramach programu rozszerzonego dostępu, bez wymogu określonego stężenia leptyny.<br>Populacja: Do analizy włączono 23 pacjentów z częściową lipodystrofią, cukrzycą i/lub hipertriglicerydemią; mediana wieku wynosiła 47 lat, a większość chorych stanowiły kobiety z rodzinną postacią PLD.<br>Wyniki: Po roku leczenia obserwowano zmniejszenie HbA1c, glikemii na czczo i stężenia triglicerydów, przy czym największe korzyści osiągali pacjenci z bardziej nasilonymi zaburzeniami metabolicznymi na początku badania; aktywność enzymów wątrobowych nie uległa pogorszeniu i nie stwierdzono nowych sygnałów bezpieczeństwa. |
| **Akinci 2021a** | Cel badania: Ocena wpływu 12-miesięcznej terapii metreleptyną na histologiczne cechy NASH u pacjentów z względnym niedoborem leptyny (RLD) oraz częściową lipodystrofią (PL).<br>Populacja: Badanie obejmowało dwie otwarte kohorty: 9 mężczyzn z biopsyjnie potwierdzonym NASH i RLD (7 ukończyło 12 miesięcy leczenia) oraz 23 pacjentów z PL, z których 22 miało biopsyjnie potwierdzone NASH (19 ukończyło leczenie, a 18 poddano ponownej biopsji).<br>Wyniki: Po 12 miesiącach terapii metreleptyną w obu kohortach stwierdzono istotne zmniejszenie stłuszczenia wątroby oraz poprawę globalnego wyniku NASH (z 8 do 5 punktów w grupie RLD i z 6 do 5 punktów w grupie PL). Największą poprawę obserwowano w zakresie stłuszczenia i uszkodzenia hepatocytów, natomiast nie wykazano istotnej poprawy |

[12] W ramach niniejszej AWA nie przedstawiono wyników badań odnoszących się wyłącznie do populacji Bliskiego Wschodu lub azjatyckich. Szczegóły publikacji w rozdziale 3.6.2. oraz 7.8 AKL wnioskodawcy.

| Publikacja | Wyniki |
|---|---|
| | włóknienia. Autorzy uznali, że korzyści wynikające z aktywacji szlaku leptynowego mogą wykraczać poza populacje z ciężkim niedoborem leptyny. |
| **Brown 2017** | Cel badania: określenie wpływu metreleptyny na najważniejsze powikłania metaboliczne u dzieci i młodzieży z lipodystrofią i niedoborem leptyny.<br>Populacja: 53 pacjentów pediatrycznych z lipodystrofią, w wieku od 6 miesięcy do <18 lat, którzy wykazywali niskie stężenie leptyny (<8 ng/ml u chłopców lub <12 ng/ml u dziewcząt), oraz mieli co najmniej jedno zaburzenie metaboliczne: cukrzycę, insulinooporność lub hipertriglicerydemię.<br>Wyniki po 12 miesiącach leczenia:<br>• Stężenie HbA1c zmniejszyło się z 8,3% do 6,5%, a mediana stężenia triglicerydów z 374 mg/dl do 189 mg/dl. Poprawa utrzymywała się także w długoterminowej obserwacji (średnio 61 miesięcy).<br>• Zaobserwowano poprawę parametrów wątrobowych: ALT zmniejszyło się z 73 do 41 U/l, a AST z 51 do 26 U/l po roku leczenia.<br>• W grupie 17 pacjentów z powtarzanymi biopsjami wątroby wskaźnik aktywności NAFLD (NAS) zmniejszył się z 4,5 do 3,4 punktu po średnio 3,3 roku terapii, co wskazuje na poprawę obrazu histologicznego choroby wątroby.<br>• Odsetek pacjentów wymagających insuliny zmniejszył się z 45% do 23% po roku.<br>• Nie stwierdzono istotnego klinicznie niekorzystnego wpływu metreleptyny na wzrost, dojrzewanie płciowe ani dojrzewanie kostne<br>Wniosek autorów: metreleptyna skutecznie poprawia kontrolę glikemii, gospodarkę lipidową i parametry choroby stłuszczeniowej wątroby u dzieci i młodzieży z lipodystrofią, a korzyści utrzymują się w długim okresie leczenia. |
| **Brush 2024** | Cel badania: ocena wpływu momentu rozpoczęcia leczenia metreleptyną na długoterminowe wyniki metaboliczne u pacjentów z uogólnioną lipodystrofią (GLD), poprzez porównanie chorych rozpoczynających terapię przed wystąpieniem ciężkich powikłań metabolicznych oraz po ich wystąpieniu.<br>Populacja: Retrospektywna analiza objęła 63 pacjentów do 26 r.ż. z uogólnioną lipodystrofią leczonych metreleptyną w NIH od 2001 r., w tym 47 pacjentów z wrodzoną uogólnioną lipodystrofią (CGL) i 16 z nabytą uogólnioną lipodystrofią (AGL). Mediana wieku przy rozpoczęciu leczenia wynosiła 14,7 roku, a mediana czasu obserwacji 72 miesiące.<br>Wyniki: Pacjenci rozpoczynający leczenie metreleptyną przed rozwojem istotnych zaburzeń metabolicznych osiągali lepszą długoterminową kontrolę glikemii (niższe HbA1c), białkomoczu i hipertriglicerydemii oraz wykazywali korzystniejsze wskaźniki choroby wątroby (niższe ALT, AST i APRI oraz wyższą liczbę płytek krwi) w porównaniu z pacjentami rozpoczynającymi terapię w bardziej zaawansowanym stadium choroby. Leczenie rozpoczęte przed 6. rokiem życia również wiązało się z lepszą kontrolą glikemii.<br>Wnioski autorów: wczesne wdrożenie metreleptyny może ograniczać progresję powikłań metabolicznych i prawdopodobnie spowalniać rozwój włóknienia wątroby. |
| **Javor 2005** | Cel badania: Ocena długoterminowego wpływu leczenia metreleptyną na kontrolę glikemii, gospodarkę lipidową, stłuszczenie wątroby oraz inne parametry metaboliczne u pacjentów z uogólnioną lipodystrofią.<br>Populacja: 15 dorosłych pacjentów z uogólnioną lipodystrofią i niedoborem leptyny.<br>Wyniki po 12 mies. leczenia:<br>• glikemia na czczo zmniejszyła się z 205 do 126 mg/dl, p<0,001;<br>• HbA1c z 9,0% do 7,1%, p<0,001;<br>• stężenie triglicerydów z 1 380 do 516 mg/dl, p<0,001;<br>• stężenie LDL z 139 do 85 mg/dl, p<0,01;<br>• cholesterolu całkowitego z 284 do 167 mg/dl, p<0,01;<br>• znacząco zmniejszyła się objętość wątroby z 3,6 do 2,1 $cm^3$, p=0,02, co wskazywało na redukcję stłuszczenia.<br>Ponadto zaobserwowano spadek masy ciała i wydatku energetycznego. |
| **Javor 2005a** | Cel badania: Ocena częstości występowania niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH) u pacjentów z ciężką lipodystrofią oraz wpływu leczenia metreleptyną na cechy histologiczne NASH i parametry metaboliczne.<br>Populacja: 10 pacjentów z ciężką lipodystrofią i niedoborem leptyny, w tym 8 z uogólnioną lipodystrofią oraz 2 z częściową lipodystrofią typu Dunnigan. 8 z 10 pacjentów spełniało na początku badania kryteria histologicznego rozpoznania NASH.<br>Wyniki: Po średnio 6,6 miesiąca leczenia metreleptyną zaobserwowano istotną poprawę histologicznych cech NASH, w tym zmniejszenie stłuszczenia wątroby (p=0,006) i uszkodzenia hepatocytów typu *ballooning (p=0,05)*, z 60% redukcją aktywności NASH (p=0,002), przy braku wpływu na włóknienie. Dodatkowo odnotowano istotne obniżenie stężenia triglicerydów, glukozy, insuliny, ALT i AST oraz zmniejszenie objętości (p=0,007) i zawartości tłuszczu w wątrobie (p=0,006). |
| **Lee 2019** | Cel badania: Ocena częstości i nasilenia choroby nerek u pacjentów z lipodystrofią uogólnioną (GLD) i częściową (PLD) oraz wpływu leczenia metreleptyną na białkomocz i albuminurię.<br>Populacja: Pacjenci GLD i PLD uczestniczący w prospektywnych, otwartych badaniach metreleptyny prowadzonych w NIH, obserwowani przez okres do 24 miesięcy.<br>Wyniki: Na początku badania pacjenci z GLD wykazywali większą albuminurię, białkomocz oraz częściej hiperfiltrację nerkową niż chorzy z PLD. Leczenie metreleptyną przez okres do 24 miesięcy prowadziło do istotnego zmniejszenia albuminurii i białkomoczu u pacjentów z GLD, natomiast nie obserwowano takiego efektu u chorych z PLD. W żadnej z grup nie stwierdzono zmian wartości eGFR ani klirensu kreatyniny.<br>Wnioski autorów: wyniki sugerują, że metreleptyna może wywierać korzystny wpływ na uszkodzenie nerek manifestujące się białkomoczem u pacjentów z lipodystrofią uogólnioną, choć mechanizm tego działania pozostaje niejasny. Terapia wiązała się również ze znaczną poprawą parametrów metabolicznych, w tym obniżeniem stężenia triglicerydów, glukozy, insuliny, aktywności aminotransferaz, objętości wątroby oraz zawartości tłuszczu w wątrobie. |

| Publikacja | Wyniki |
|---|---|
| **Safar Zadeh 2013** | Cel badania: Określenie spektrum chorób wątroby występujących u pacjentów z lipodystrofią oraz ocena długoterminowego wpływu leczenia metreleptyną na NAFLD/NASH oraz parametry metaboliczne u pacjentów z lipodystrofią.<br>Populacja: Do badania włączono 50 pacjentów z różnymi postaciami lipodystrofii, a analizę skuteczności leczenia przeprowadzono u 27 chorych z dostępnymi biopsjami przed i po terapii. Przed leczeniem 90% pacjentów miało NAFLD, a 82% spełniało kryteria NASH.<br>Wyniki: Po średnio 25,8 miesiącach leczenia metreleptyną odsetek pacjentów z NASH zmniejszył się z 86% do 33%, a średni wynik NAS obniżył się z 4,3 do 2,4. Leczenie wiązało się również z istotną poprawą parametrów metabolicznych (triglicerydów, glikemii, HbA1c, ALT i AST) oraz stabilizacją istniejącego włóknienia, bez jego progresji. |
| **Simha 2012** | Cel badania: Ocena skuteczności 6-miesięcznej terapii metreleptyną.<br>Populacja: Kobiety z rodzinną lipodystrofią częściową typu Dunnigan (FPLD) z ciężką oraz umiarkowaną hipoleptynemią.<br>Wyniki: Leczenie prowadziło do istotnego zmniejszenia stężenia triglicerydów w surowicy oraz zawartości tłuszczu w wątrobie w obu grupach, bez istotnych różnic między nimi. Ponadto u pacjentek obserwowano spadek masy ciała i tkanki tłuszczowej. Nie stwierdzono jednak istotnej poprawy kontroli glikemii (glukoza na czczo, HbA1c, insulina), choć u chorych z cięższym niedoborem leptyny odnotowano niewielką poprawę wrażliwości na insulinę.<br>Wnioski autorów: wyniki wskazują, że metreleptyna jest skuteczna w redukcji hipertrigliceryde mii i stłuszczenia wątroby zarówno u pacjentów z ciężką, jak i umiarkowaną hipoleptynemią, natomiast jej wpływ na hiperglikemię jest ograniczony |
| **Vatier 2016** | Cel badania: ocena wpływu 12-miesięcznego leczenia metreleptyną na wrażliwość na insulinę oraz czynność komórek β trzustki (wydzielanie insuliny) u pacjentów z genetycznie uwarunkowanymi zespołami lipodystrofii, cukrzycą i niedoborem leptyny<br>Populacja: Prospektywne badanie obserwacyjne obejmujące 16 pacjentów (średni wiek 39,2 roku) z genetycznymi postaciami lipodystrofii, cukrzycą i stężeniem leptyny ≤6 ng/ml. Do badania włączono 11 chorych z rodzinną częściową lipodystrofią oraz 5 z wrodzoną uogólnioną lipodystrofią.<br>• Po roku leczenia odnotowano istotną poprawę kontroli glikemii (spadek HbA1c), zmniejszenie stężenia triglicerydów oraz spadek masy ciała i obwodu talii.<br>• Wrażliwość na insulinę istotnie wzrosła, a stymulowany insuliną wychwyt glukozy zwiększył się około dwukrotnie.<br>• Wydzielanie insuliny oceniane podczas dożylnego testu glukozowego również uległo poprawie, a wskaźnik disposition index (uwzględniający zarówno sekrecję insuliny, jak i insulinooporność) istotnie wzrósł.<br>• Poprawę kontroli glikemii uzyskano u 14 z 16 pacjentów.<br>Wniosek autorów**:** Roczne leczenie metreleptyną u pacjentów z genetyczną lipodystrofią i cukrzycą poprawia nie tylko wrażliwość na insulinę, ale także funkcję komórek β trzustki i wydzielanie insuliny, co prawdopodobnie przyczynia się do poprawy parametrów metabolicznych. |
| **Vieira 2022** | Cel badania: ocena wpływu leczenia metreleptyną na nasilenie objawów depresyjnych u pacjentów z lipodystrofią (LD). Autorzy postawili hipotezę, że substytucja leptyny może wywierać działanie przeciwdepresyjne, podobnie jak obserwowano wcześniej u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym.<br>Populacja: 10 dorosłych pacjentów (9 kobiet) z lipodystrofią częściową (PLD), wcześniej nieleczonych metreleptyną, średni wiek: 42,1 roku. Objawy depresyjne oceniano przed rozpoczęciem leczenia oraz po 1, 4 i 12 tygodniach terapii. Przed leczeniem 4 pacjentów miało łagodne, a 2 umiarkowane nasilenie depresji wg BDI.<br>• Leczenie metreleptyną wiązało się z istotnym zmniejszeniem nasilenia objawów depresyjnych w czasie obserwacji.<br>• Średni wynik BDI zmniejszył się z 11,6 pkt przed leczeniem do 5,2 pkt po 1 tygodniu, a poprawa utrzymywała się do 12. tygodnia (6,6 pkt).<br>• Istotną statystycznie poprawę wykazano szczególnie między początkiem leczenia a 4. tygodniem terapii (p=0,034).<br>• Poprawa była widoczna również po wykluczeniu z analizy pytań dotyczących apetytu i masy ciała, co sugeruje, że efekt nie wynikał wyłącznie ze zmian metabolicznych lub odżywienia.<br>Wniosek autorów: Badanie dostarcza wstępnych dowodów, że metreleptyna może szybko zmniejszać objawy depresyjne u pacjentów z lipodystrofią i hipoleptynemią, jednak ze względu na małą liczebność próby i brak grupy kontrolnej wyniki wymagają potwierdzenia w większych badaniach. |

BDI – kwestionariusz samooceny służący do badania nasilenia objawów depresji (ang. *Beck Depression Inventory*); NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *non-alcoholic fatty liver disease*); NAS – wskaźnik aktywności NAFLD, punktowa skala histopatologiczna stosowana w ocenie stopnia uszkodzenia i aktywności zapalnej wątroby u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (ang. *NAFLD Activity Score*); NASH – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. *non-alcoholic steatohepatitis*)

## Efektywność praktyczna

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki badania RWE Mosbah 2022 (szczegóły w rozdz. 7.8.9. AKL wnioskodawcy).

Najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej

**Tabela 19. Podsumowanie publikacji dot. RWE**

| Publikacja | Wyniki |
|---|---|
| **Mosbah 2022** | Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne obejmujące wszystkich pacjentów z lipodystrofią, którzy rozpoczęli leczenie metreleptyną we Francji w latach 2009-2020. Dane kliniczne i metaboliczne analizowano przed leczeniem, po około roku terapii oraz podczas ostatniej dostępnej wizyty kontrolnej (mediana czasu leczenia 31,7 miesięcy, w toku u 77% pacjentów w trakcie ostatniej obserwacji).<br>Cel badania: Ocena charakterystyki pacjentów z zespołami lipodystrofii leczonych metreleptyną we Francji oraz skuteczności leczenia w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.<br>Populacja: 47 pacjentów z lipodystrofią: 28 z GLD i 19 z PLD. Mediana wieku wynosiła 29,3 roku; 94% chorych miało cukrzycę (66% leczonych insuliną), a 87% dyslipidemię.<br>Wyniki:<br>• U pacjentów z GLD leczenie metreleptyną prowadziło do istotnej statystycznie (p<0,001) i utrzymującej się poprawy kontroli glikemii (spadek HbA1c z 8,4% do 6,8%) oraz stężenia triglicerydów (z 3,6 do 2,2 mmol/l) po roku terapii.<br>• Enzymy wątrobowe uległy znacznemu obniżeniu wyłącznie w grupie GLD.<br>• U pacjentów z PLD nie wykazano istotnej statystycznie poprawy HbA1c, natomiast przejściowo zmniejszało się stężenie triglicerydów, lecz efekt ten nie utrzymywał się podczas dłuższej obserwacji.<br>• Na podstawie kryteriów stosowanych wcześniej do określenia korzystnego działania metreleptyny 61% chorych z PLD uznano za osoby odpowiadające na leczenie pod względem kontroli glikemii, a 61% pod względem stężenia triglicerydów, przy czym responderzy charakteryzowali się niższym wyjściowym stężeniem leptyny. Po łącznej ocenie obu parametrów za responderów uznano 39% pacjentów<br>• U 7 pacjentów zastąpiono metreleptynę (po stosowaniu przez medianę 77 mies.) agonistami receptora GLP-1. Nie obserwowano po zmianie terapii istotnych statystycznie zmian BMI, HbA1c, stężenia triglicerydów ani albuminurii; jednak u wszystkich pacjentów (3/7) z GLD po zmianie leczenia doszło do pogorszenia parametrów metabolicznych i powrócono do terapii metreleptyną (po 3, 6 i 20 miesiącach stosowania GLP-1). Wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na małą liczebność grupy i brak danych dotyczących przestrzegania leczenia.<br>• Trzech pacjentów zaprzestało stosowania metreleptyny z powodu nadmiernych utrudnień [w przygotowaniu i podaniu leku].<br>Wnioski autorów: metreleptyna skutecznie i długotrwale poprawia parametry metaboliczne u pacjentów z GLD. Skuteczność metaboliczna metreleptyny u pacjentów z PLD była niejednorodna i nie osiągnęła IS w przypadku całej grupy pacjentów z PLD. Leczenie insuliną w momencie rozpoczęcia badania pozwalało przewidzieć gorszą odpowiedź na terapię metreleptyną pod względem poziomu HbA1c u pacjentów z PLD. Nie udało się zidentyfikować innych czynników prognostycznych skuteczności metreleptyny niż niskie wyjściowe stężenie leptyny (graniczna wartość nieustalona). Lepszą odpowiedź na metreleptynę obserwowana u pacjentów z GLD pomimo niższych dawek leku (skorygowanych względem masy ciała) sugeruje, że mniejsza skuteczność terapii w PLD może być związana z występowaniem względnej „oporności na leptynę". Leczenie metreleptyną powinno być regularnie poddawane ponownej ocenie i przerwane w przypadku braku skuteczności. |

GLD – uogólniona lipodystrofia, PLD – częściowa lipodystrofia

### 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach niniejszej AWA przedstawiono ocenę bezpieczeństwa na podstawie badania klinicznego NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019, EMA 2018), badań jednoramiennych (Ajluni 2016, Brown 2017, Akinci 2021a, Javor 2005) oraz badania RWE (Mosbah 2022). Pozostałe publikacje opisywane w rozdziale dot. skuteczności nie dostarczają danych pozwalających na ocenę profilu bezpieczeństwa metreleptyny.

Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziałach 3.13, 3.14, 3.16 AKL wnioskodawcy.

**Badanie główne NIH 991265/20010769 [Brown 2018 (GLD), Oral 2019 (PLD), EMA 2018]**

Maksymalny okres obserwacji uczestników badania wynosił 14 lat. Średnia ogólna ekspozycja na lek u pacjentów z GLD trwała 62,5 miesiąca. W przypadku podgrupy 1 PLD i PLD ogółem, średnia ogólna ekspozycja trwała odpowiednio 47,5 miesiąca i 48,1 miesiąca.

Ilość zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach GLD i PLD (odpowiednio: 89,4% i 85,4%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 48,5% chorych z GLD i 19,5% chorych z PLD. Wystąpienie SAE związanych z leczeniem zaraportowano u 3 chorych z GLD (4,5%), natomiast w grupie PLD nie zgłoszono żadnego przypadku. Odnotowano cztery zgony: 3 w populacji chorych z GLD (z powodu choroby wątroby, zapalenia trzustki, niewydolności nerek) oraz 1w PLD (encefalopatia niedokrwienna), przy czym żaden ze zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem.

**Tabela 20. Wybrane wyniki analizy bezpieczeństwa metreleptyny [badanie NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019, EMA 2018)]**

| Parametr | Populacja | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ogółem GLD N=66 | nabyta GLD N=21 | wrodzona GLD N=45 | ogółem PLD N=41 | podgrupa 1 PLD N=31 |
| **≥1 TEAE [n (%N)]** | 59 (89,4) | 21 (100) | 38 (84,4) | 35 (85,4) | 27 (87,1) |
| **TEAE związane z leczeniem [n (%N)]** | 32 (48,5) | 11 (52,4) | 21 (46,7) | 8 (19,5) | 7 (22,6) |
| **Ciężkie TEAE związane z leczeniem [n (%N)]** | 7 (10,6) | 2 (9,5) | 5 (11,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| **TEAE prowadzące do przerwania leczenia [n (%N)]** | 5 (7,6) | 2 (9,5) | 3 (6,7) | 1 (2,4) | 1 (3,2) |
| **SAE [n (%N)]** | 23 (34,8) | 11 (52,4) | 12 (26,7) | 10 (24,4) | 7 (22,6) |
| **SAE związane z leczeniem [n (%N)]** | 3 (4,5) | 1 (4,8) | 2 (4,4) | 0 | 0 |
| **Zgon w czasie trwania badania [n (%N)]** | 3 (4,5) | 1 (4,8) | 2 (4,4) | 1 (2,4) | 1 (3,2) |

GLD – uogólniona lipodystrofia, PLD – częściowa lipodystrofia, SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); TEAE – zdarzenie niepożądane, które wystąpiło lub nasiliło się po rozpoczęciu leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*)

**Tabela 21. Najczęściej raportowane (>10%) zdarzenia niepożądane TEAE według terminu preferowanego MedDRA (PT) [badanie NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019)]**

| Zdarzenia niepożądane | Populacja | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **ogółem GLD N=66** | **nabyta GLD N=21** | **wrodzona GLD N=45** | **ogółem PLD N=41** | **podgrupa 1 PLD N=31** |
| **Spadek masy ciała** | 17 (25,8) | 7 (33,3) | 10 (22,2) | 1 (2,4) | 1 (3,2) |
| **Ból brzucha** | 11 (16,7) | 4 (19,0) | 7 (15,6) | 6 (14,6) | 6 (19,4) |
| **Hipoglikemia** | 10 (15,2) | 4 (19,0) | 6 (13,3) | 7 (17,1) | 6 (19,4) |
| **Spadek apetytu** | 8 (12,1) | 2 (9,5) | 6 (13,3) | 3 (7,3) | 3 (9,7) |
| **Ból głowy** | 8 (12,1) | 3 (14,3) | 5 (11,1) | b.d. | b.d. |
| **Nudności** | 2 (3,0) | b.d. | b.d. | 6 (14,6) | 5 (16,1) |

GLD – uogólniona lipodystrofia, PLD – częściowa lipodystrofia

W EPAR Myalepta[13] określono częstotliwość zdarzeń niepożądanych zakwalifikowanych przez badaczy jako związane z leczeniem metreleptyną. W grupie GLD związane z leczeniem zmniejszenie masy ciała stwierdzono u 15/66 pacjentów z GLD (22,7%). Spośród 10 zgłoszonych przypadków hipoglikemii 8 uznano za związane z leczeniem, co odpowiada 12,1% całej populacji GLD. Spadek apetytu, zmęczenie i przeciwciała neutralizujące wystąpiły z częstotliwością 6,1% (po 4/66 pacjentów). Częstotliwość pozostałych zdarzeń związanych z leczeniem nie przekroczyła 5%. W grupie PLD jedyne odnotowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o częstotliwości >5% to hipoglikemia i zmęczenie, odnotowane wyłącznie w podgrupie 1 u 3/31 pacjentów (9,7%)

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w badaniu NIH 991265/20010769 za związane z leczeniem uznano trzy pojedyncze przypadki, wyłącznie w grupie GLD: nadciśnienie, niewydolność oddechową oraz chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ang. *anaplastic large cell lymphoma*, ALCL).

**Badania jednoramienne**

Na podstawie badań Javor 2005, Ajluni 2016, Brown 2017 oraz Akinci 2021a terapia metreleptyną charakteryzowała się na ogół dobrym profilem bezpieczeństwa, a większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi metreleptyny były hipoglikemia, reakcje w miejscu podania, zakażenia (górnych dróg oddechowych i układu moczowego), nudności oraz utrata apetytu/spadek masy ciała, przy czym hipoglikemia i reakcje miejscowe były najczęściej uznawane

[13] EMA 2018

za bezpośrednio związane z leczeniem. W większości badań nie stwierdzano neutralizujących przeciwciał podczas głównego okresu obserwacji. Pojedyncze przypadki neutralizujących przeciwciał pojawiały się dopiero podczas długoterminowej obserwacji. Opisywano pojedyncze ciężkie zdarzenia, w tym ciężkie zakażenia, choroby nerek, chłoniaka czy powikłania wątrobowe. Zgony występowały głównie u pacjentów z zaawansowaną chorobą podstawową (marskość wątroby, schyłkowa niewydolność nerek, ciężkie powikłania metaboliczne) i nie były uznawane za bezpośrednio związane z metreleptyną. Nie odnotowano nowych sygnałów bezpieczeństwa.

**Efektywność praktyczna**

Na podstawie danych z publikacji Mosbah 2022, dot. 11-letniego okresu obserwacji:

- Czterech pacjentów zmarło w trakcie badania z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych (2: kardiomiopatia z niewydolnością serca lub udar mózgu), niewydolności wątroby (1) lub przerzutowego raka trzustki (1). Zgony nie zostały uznane za związane z leczeniem metreleptyną.
- Odnotowano 1 przypadek alergii skórnej prowadzący do przerwania leczenia.
- U pacjenta z autoimmunologiczną postacią GLD po 45-mies. leczenia wystąpiły przeciwciała neutralizujące metreleptynę, czemu towarzyszyło pogorszenie wyników metabolicznych.

# 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

## 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

**Technika analityczna**

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA).

**Porównywane interwencje**

Metreleptynę porównano z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC ang. *best supportive care),* w ramach którego uwzględniono następujące grupy substancji:

- insulina;
- leki hipoglikemizujące, pochodne biguanidu;
- leki hipoglikemizujące, grupa tiazolidynodionów;
- leki hipoglikemizujące, pochodne sulfonylomocznika;
- leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi, statyny;
- leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi, fibraty;
- leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi, leki wiążące kwasy żółciowe;
- leki hipotensyjne – grupa inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptora angiotensyny II.

**Perspektywa**

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) oraz perspektywy społecznej uwzględniającej podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz dodatkowo opiekunów chorych w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Z uwagi na fakt, że metreleptyna byłaby dostępna bezpłatnie dla pacjentów w ramach programu lekowego, w niniejszej AWA zaprezentowano wyniki perspektywy płatnika publicznego. Pozostałe warianty analiz znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

**Horyzont czasowy**

W analizie uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (100 lat).

**Model**

W celu porównania opłacalności stosowania MET vs BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model symulacyjny otrzymany od Wnioskodawcy. Każda z symulacji wykonywana jest w modelu dla indywidualnego pacjenta o określonym podtypie choroby (GLD oraz PLD). Wynik podstawowy modelowania szacowany jest biorąc pod uwagę rozkład płci oraz rozkład podtypów na podstawie badań dla metreleptyny.

Model składa się z sześciu pod-modeli Markowa, które symulują progresję choroby dla odrębnych narządów, wychwytujących kluczowe powikłania związane z lipodystrofią mające potencjalny wpływ na związaną ze zdrowiem jakość życia, koszty i śmiertelność:

- pod-model trzustki;
- pod-model chorób wątroby;
- pod-model chorób sercowo-naczyniowych;
- pod-model nerki;
- pod-model neuropatii;
- pod-model retinopatii.

Podczas modelowania przebiegu choroby pacjent znajduje się jednocześnie w odrębnych stanach zdrowia w każdym z sześciu pod-modeli. W kolejnych cyklach modelowana jest progresja choroby dla wszystkich niezależnych pod-modeli. Pacjent może umrzeć podczas każdego cyklu, co skutkuje usunięciem go ze wszystkich modeli i przeniesieniem do stanu śmierci.

W modelowaniu uwzględniono, że chory może zaprzestać leczenia metreleptyną ze względu na brak odpowiedzi na leczenie lub inne przyczyny (np. brak stosowania się do zaleceń lekarza).

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

**Skuteczność kliniczna**

Nie odnaleziono randomizowanego badania pozwalającego na bezpośrednie porównanie leczenia metreleptyną z BSC.

W celu oceny skuteczności leczenia MET dokonano analizy jednoramiennego badania *NIH 991265/20010769* (badanie rejestracyjne) w oparciu o publikacje *Brown 2018, Oral 2019.* Przeprowadzono również porównanie pośrednie wykorzystując dane z badania *Cook 2021a* bazującego na badaniu *NCT00005905/NCT00025883* oraz retrospektywnych danych u pacjentów stosujących BSC. W ocenie skuteczności w powyższych badaniach uwzględniono następujące punkty końcowe o charakterze surogatów:

- HbA1c;
- stężenie triglicerydów;
- FPG (ang. *fasting plasma glucose,* stężenie glukozy na czczo);
- docelowe wartości parametrów laboratoryjnych;
- stężenie cholesterolu;
- parametry wątrobowe;
- objętość wątroby;
- przerwanie stosowania leków wspomagających;
- powstawanie przeciwciał.

**Tabela 22. Parametry kliniczne wykorzystane w modelu ekonomicznym**

| Punkt końcowy / Parametr | Wartość | Źródło |
|---|---|---|
| **Wartość początkowa HbA1c dla chorych z GLD (mężczyźni)** | 8,1 | NIH 991265/20010769 |
| **Wartość początkowa HbA1c dla chorych z GLD (kobiety)** | 8,8 | NIH 991265/20010769 |
| **Wartość początkowa HbA1c dla chorych z PLD (ogółem)** | 8,8 | NIH 991265/20010769 |
| **Redukcja poziomu HbA1c u chorych z GLD [%]** | -2,2 | *Brown 2018, EMA 2018,* |
| **Redukcja poziomu HbA1c u chorych z PLD [%]** | -0,9 | *Oral 2019, EMA 2018* |
| **Wartość początkowa TG u chorych z GLD** | 1 283,25 | NIH 991265/20010769 |
| **Wartość początkowa TG u chorych z PLD** | 1 309,80 | NIH 991265/20010769 |
| **Redukcja TG u chorych z GLD (mg/dl)** | -915,3 | Porównanie pośrednie |
| **Redukcja TG u chorych z PLD (mg/dl)** | -915,3 | Porównanie pośrednie |
| **Roczna zmiana (drift) w poziomie HbA1c [%]** | 0,15 | NICE TA315 |

**Uwzględnione koszty**

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty przepisania i podania leków,
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego,
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- koszty leczenia stanów (dla chorób trzustki, wątroby, nerek, sercowo-naczyniowe, powikłań neuropatycznych oraz związanych z retinopatią).

**Użyteczności stanów zdrowia**

Ze względu na brak badań dostarczających użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia występujących u chorych z lipodystrofią, zastosowano wartości pochodzące z publikacji i modeli dotyczących schorzeń o zbliżonych powikłaniach narządowych, takich jak choroby wątroby, cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe, nefropatia, retinopatia czy neuropatia.

Tabelaryczne podsumowanie przyjętych parametrów użyteczności znajduje się w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy w tabeli nr 5 na str. 50-52.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego**

| Parametr | MET | BSC |
|---|---|---|
| **Efekty zdrowotne** | | |
| **Efekt [QALY]** | [redacted] | [redacted] |
| **Efekt inkrementalny [QALY]** | [redacted] | |
| **Koszty terapii** | | |
| **Koszt leczenia [zł]** | [redacted] | [redacted] |
| **Koszt inkrementalny [zł]** | [redacted] | |
| **Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności** | | |
| **ICUR [zł/QALY]** | **4,57 mln zł/ QALY** | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy – stosowanie metreleptyny (MET) w miejsce standardowego leczenia wspomagającego (BSC) – jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania MET vs BSC wyniósł **4,57 mln zł/ QALY.** Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji[14].

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu podziału ryzyka.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Myalepta, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy progowi opłacalności.

**Tabela 24. Cena progowa leku Myalepta (PLN)**

| Prezentacje wnioskowanego leku | Cena zbytu netto z wniosku | Oszacowana cena progowa |
|---|---|---|
| **Myalepta 3 mg** | [redacted] | [redacted] |
| **Myalepta 5,8 mg** | [redacted] | [redacted] |
| **Myalepta 11,3 mg** | [redacted] | [redacted] |

Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W opinii Agencji **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji** z uwagi na brak refundowanego w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (tj. uogólnionej lub częściowej lipodystrofii) komparatora dla leku Myalepta (metreleptyna).

[14] Aktualny próg opłacalności wynosi 244 821 zł za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY).

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną, wielokierunkową analizę wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano (łącznie 34 scenariusze):

[redacted]

Największy wpływ na wynik opłacalności (ICUR) miały parametry związane z [redacted]

[redacted]

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że wszystkie przeprowadzone symulacje lokują technologię metreleptyny w ćwiartce większych efektów zdrowotnych i wyższych kosztów. **Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wynosi** [redacted]

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

**Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej**

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|---|---|
| **Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?** | TAK | Brak uwag. |
| **Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?** | TAK | Parametry populacji docelowej określono na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniu NIH 991265/20010769 |
| **Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?** | TAK | Brak uwag. |
| **Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?** | ? | Wśród leków hipoglikemizujących wymienionych w ramach BSC pominięto możliwość stosowania agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT2 – refundowanych obecnie w leczeniu cukrzycy. |
| **Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?**<br>**Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?** | TAK | Brak uwag. |
| **Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?** | TAK | Brak uwag. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|---|---|
| **Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?** | ? | Parametry skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii zostały oparte na przeglądzie systematycznym, niemniej jednak wątpliwości budzą rozbieżności wyników dla poszczególnych podgrup populacji w badaniach klinicznych. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3.1 *Ocena analizy ekonomicznej* |
| **Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?** | TAK | Brak uwag. |
| **Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?** | TAK | Brak uwag. |
| **Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?** | TAK | Brak uwag. |
| **Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?** | TAK | Brak uwag. |
| **Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?** | TAK | Brak uwag. |
| **Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?** | TAK | Brak uwag. |
| **Czy przeprowadzono walidację modelu** | TAK | Brak uwag. |

### 5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

**Zaimplementowane w modelu parametry kliniczne**

W opinii Agencji, Wnioskodawca nie zastosował spójnej zasady wyboru danych klinicznych wykorzystanych do oszacowania skuteczności metreleptyny. W modelu ekonomicznym efekt leczenia określono na podstawie redukcji poziomu HbA1c oraz stężenia triglicerydów, jednak wyniki badań różniły się w zależności od typu lipodystrofii, analizowanej podgrupy oraz przyjętej populacji analitycznej:

- dla parametru HbA1c przyjęto korzystniejsze wyniki z subpopulacji FAS (ang. *full analysis set*), która obejmowała wszystkich chorych ocenianych pod względem skuteczności (redukcja o 2,2 punktu procentowego w populacji z uogólnioną lipodystrofią oraz o 0,9 punktu procentowego w populacji z częściową lipodystrofią). Pomięto wyniki subpopulacji CFAS (ang. *controlled concomitant medication full analysis set*) obejmujące chorych z kontrolowanym leczeniem wspomagającym, w której efekty były mniejsze: redukcja HbA1c wynosiła 1,9 punktu procentowego u pacjentów z uogólnioną lipodystrofią, a w przypadku pacjentów ogółem z częściową lipodystrofią wynosiła tylko 0,3 punktu procentowego **i nie była istotna statystycznie**. W opinii Agencji, wyniki uzyskane w populacji CFAS mogą lepiej odzwierciedlać efekt samej metreleptyny, ponieważ ograniczono w niej wpływ zmian leczenia wspomagającego. Nieuwzględnienie wyników CFAS zwiększa zatem niepewność co do wielkości efektu klinicznego przypisanego metreleptynie w modelu.
- Dla pacjentów z częściową lipodystrofią Wnioskodawca przyjął korzystniejsze wyniki kliniczne uzyskane w podgrupie pacjentów z wyjściowym poziomem HbA1c ≥6,5% („podgrupa 1 PLD"), pomijając wyniki dotyczące populacji ogółem. Fakt, że kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmują pacjentów z HbA1c ≥6,5%, nie oznacza, że wszyscy pacjenci kwalifikowani do programu będą odpowiadali charakterystyce grupy, dla której uzyskano korzystniejsze wyniki. Konsekwencje tego wyboru są istotne, ponieważ w populacji z częściową lipodystrofią ogółem uzyskano słabsze wyniki, a w przypadku analizy CFAS nie osiągnięto istotności statystycznej.
- Dla parametru triglicerydów przyjęto tę samą redukcję o 915,3 mg/dl (10,2 mmol/l) zarówno u pacjentów z uogólnioną lipodystrofią, jak u pacjentów z częściową lipodystrofią. Wartość ta pochodzi ze wspólnego porównania pośredniego metreleptyny z BSC, a nie z odrębnych wyników badania rejestracyjnego dla obu populacji. Tymczasem wyniki badania rejestracyjnego były zróżnicowane. W populacji pacjentów z uogólnioną lipodystrofią redukcja stężenia triglicerydów wyniosła 10,2 mmol/l w subpopulacji FAS oraz 5,4 mmol/l w subpopulacji CFAS i była istotna statystycznie. Natomiast w populacji z częściową lipodystrofią – redukcja była prawie dwukrotnie niższa i wyniosła 5,9 mmol/l i **nie była istotna statystycznie zarówno w analizie FAS, jak i CFAS**. Zastosowanie wspólnego efektu stężenia triglicerydów dla obu badanych populacji pomija więc różnice w skuteczności metreleptyny między tymi populacjami.

W konsekwencji przyjęte parametry mogą prowadzić do przeszacowania wpływu metreleptyny na kontrolę glikemii i stężenie triglicerydów, szczególnie w populacji z częściową lipodystrofią. Ponieważ wartości HbA1c i TG determinują w modelu prognozowane ryzyko długoterminowych powikłań, ich zawyżona redukcja może skutkować przeszacowaniem liczby uniknięty ch zdarzeń, uzyskanych lat życia i QALY, a tym samym zaniżeniem wartości ICUR.

**Modelowanie długoterminowych efektów klinicznych**

Dostępne dowody naukowe o skuteczności metreleptyny dostarczają danych klinicznych dotyczących wpływu metreleptyny na parametry laboratoryjne:

- HbA1c,
- triglicerydów,
- a także w ograniczonym zakresie dane dotyczące zmian stłuszczenia i włóknienia wątroby.

Natomiast w modelu ekonomicznym założono wpływ stosowania metreleptyny na długoterminowe efekty kliniczne, takie jak, m.in.:

- redukcja częstości zawałów serca i udarów mózgu,
- redukcja ryzyka schyłkowej niewydolności nerek,
- redukcja ryzyka utraty wzroku,
- wydłużenie przeżycia.

Oznacza to, że oszacowane korzyści zdrowotne nie wynikają z bezpośredniej obserwacji tych zdarzeń w badaniach klinicznych metreleptyny, lecz z ich modelowania na podstawie zmian parametrów pośrednich. Przyjęta struktura modelu zakłada zależność: poprawa parametrów metabolicznych (HbA1c i TG) → zmniejszenie ryzyka powikłań narządowych → zmniejszenie śmiertelności → wzrost liczby lat życia i QALY.

Należy jednak podkreślić, że brak jest bezpośrednich dowodów klinicznych potwierdzających wpływ metreleptyny na twarde punkty końcowe, takie jak śmiertelność całkowita, częstość zawałów serca, udarów mózgu czy schyłkowej niewydolności nerek. W modelu założono, że poprawa parametrów metabolicznych, w szczególności redukcja stężenia HbA1c, prowadzi do zmniejszenia ryzyka powikłań i poprawy przeżycia analogicznie jak w populacji chorych na cukrzycę. Nie przedstawiono jednak bezpośrednich danych potwierdzających, że zależności pomiędzy HbA1c a ryzykiem powikłań obserwowane w cukrzycy są również adekwatne dla populacji chorych z lipodystrofią. Chociaż takie podejście jest częściowo uzasadnione ograniczoną dostępnością danych dla choroby ultrarzadkiej, stanowi ono jedno z głównych źródeł niepewności wyników analizy ekonomicznej, szczególnie biorąc pod uwagę [redacted]

Wątpliwości Agencji dotyczące wiarygodności założonych w modelu długoterminowych korzyści zdrowotnych, potęguje fakt, że w pośrednich porównaniach metreleptyny z BSC wykazano niespójne wyniki w zakresie ryzyka zgonu oraz czasu do zgonu, stanowiących najbardziej bezpośrednie mierniki długoterminowej skuteczności terapii.

W analizie czasu do zgonu metodą Kaplana-Meiera (publikacja Cook 2021a) – nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy chorymi leczonymi metreleptyną a grupą otrzymującą wyłącznie BSC (p=0,2). Dodatkowo w podgrupie chorych z GLD czas do wystąpienia zgonu był numerycznie krótszy w grupie leczonej metreleptyną niż w grupie kontrolnej, również bez osiągnięcia istotności statystycznej (p=0,6).

Korzystny efekt leczenia uzyskano dopiero po zastosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa korygującego wyniki o wybrane czynniki prognostyczne. W populacji ogólnej oszacowano 65% redukcję ryzyka zgonu (HR=0,348; 95% CI: 0,134-0,900; p=0,029), jednak wynik ten nie został potwierdzony w analizie ograniczonej do chorych z GLD, gdzie obserwowano jedynie nieistotny statystycznie trend wskazujący na korzyść leczenia (HR=0,455; p=0,166).

Wątpliwości budzą również wyniki przedstawione w analizie pośredniej wykorzystującej metodę odwrotnego ważenia prawdopodobieństwem (IPW), która była wykorzystywana przez Wnioskodawcę do porównania MET z BSC. W tej analizie również nie wykazano spójnych wyników przewagi metreleptyny względem BSC w zakresie śmiertelności.

Należy podkreślić, że analiza przeżycia obejmowała wieloletni okres obserwacji. W badaniu Cook 2021a mediana obserwacji wynosiła 4,6 roku w populacji ogólnej oraz 5,5 roku w populacji GLD, natomiast krzywe Kaplana-Meiera obejmowały obserwacje sięgające nawet kilkunastu lat.

Autorzy publikacji Cook 2021a podkreślili, że niekorzystne wyniki dotyczące śmiertelności mogły wynikać z cięższego przebiegu choroby w grupie stosującej MET, niemniej jednak niejednoznaczność i niespójność dostępnych dowodów naukowych dotyczących długoterminowych efektów stosowania metreleptyny nie wspierają przyjętych w modelu założeń.

**Użyteczności i jakość życia w modelu**

Istotnym ograniczeniem modelu jest brak bezpośrednich danych dotyczących użyteczności i jakości życia chorych na lipodystrofię. Większość użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia zaadaptowano z modeli opracowanych dla innych jednostek chorobowych, głównie cukrzycy i jej powikłań. Z uwagi na rzadki charakter choroby jest to metodologicznie dopuszczalne, jednak nie zmniejsza to niepewności, że wpływ tych stanów na jakość życia jest identyczny u pacjenta z lipodystrofią.

**Koszty uwzględnione w modelu**

Brak uwag.

**Analiza wrażliwości**

Przedstawiona analiza wrażliwości obejmuje kluczowe parametry modelu, jednak w wielokierunkowej analizie wrażliwości nie uwzględniono niepewności związanej z wartościami użyteczności. W konsekwencji zakres niepewności wyników kosztów-użyteczności może być częściowo niedoszacowany.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości największy wpływ na wynik opłacalności (ICUR) miały parametry związane z [redacted]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

# 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

## 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

**Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

**Horyzont czasowy**

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

**Struktura modelu**

W modelu rozpatrywane są dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie sytuacji obecnej i brak refundacji wnioskowanej technologii, a pacjenci stosują leczenie wspomagające (BSC). Natomiast w scenariuszu nowym założono, iż lek Myalepta (metreleptyna) będzie refundowany w ramach wnioskowanego programu lekowego, w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią. Przyjęto, że metreleptyna będzie stosowana razem z BSC. Założono, że metreleptyna zostanie włączona do nowej grupy limitowej.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty: prawdopodobny, minimalny i maksymalny.

Model wykonano w środowisku Microsoft Excel.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

**Populacja**

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)”, tj.:

- pacjenci w wieku ≥ 2 r.ż. z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD lub nabytą uogólnioną LD;
- pacjenci w wieku ≥ 12 r.ż. z potwierdzoną rodzinną LD częściową lub nabytą LD częściową, u których standardowe leki nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli metabolicznej,

którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych GUS (liczebność populacji Polski), częstości występowania LD określonej na podstawie publikacji Bagias 2020 oraz [redacted]

Na podstawie oszacowanej liczebności populacji docelowej oraz prognozowanych udziałów metreleptyny wnioskodawca określił liczebność populacji, która będzie stosowała wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym.

**Udziały w rynku**

Udziały poszczególnych technologii (wnioskowanej i komparatorów) wnioskodawca określił na podstawie [redacted]

[redacted]

Alternatywne udziały wnioskowanej technologii [redacted]

**Uwzględnione koszty**

Wnioskodawca uwzględnił następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, zaczerpnięte z analizy ekonomicznej wnioskodawcy:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia stanów (choroby trzustki, wątroby, nerek, sercowo-naczyniowe, choroby związane z retinopatią oraz neuropatią).

„Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniący, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych".

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

### 6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

| Populacja | I rok (zakres min/max) | II rok (zakres min/max) |
|---|---|---|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | [redacted] | [redacted] |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | [redacted] | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | [redacted] | [redacted] |

**Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)**

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | |
|---|---|---|---|---|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| **Scenariusz istniejący** | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszty pozostałe | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszty sumaryczne | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Scenariusz nowy** | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszty pozostałe | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszty sumaryczne | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Koszty inkrementalne** | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszty pozostałe | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszty sumaryczne | 28 232 668,92 | 30 548 470,10 | 28 227 071,46 | 30 542 403,85 |

### 6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę scenariuszy. Testowano następujące parametry (łącznie 25 scenariuszy):

[redacted]

Warianty minimalny i maksymalny analizy wpływu na budżet stanowiły [redacted]

Żaden z testowanych scenariuszy nie spowodował zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej, tj. objęcie refundacją leku Myalepta (metreleptyna) w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie się wiązało ze wzrostem kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych (min i max) oraz testowanych scenariuszy generujących największy wzrost i największy spadek oszacowanych wyników względem analizy podstawowej.

**Tabela 28. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, perspektywa NFZ**

| Testowany parametr / scenariusz | Wynik (zmiana % względem analizy podstawowej) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | |
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| **Wariant min** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **Wariant max** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Pozostałe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 3. AWB wnioskodawcy.

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|---|---|
| **Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?** | **?** | Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oszacowane na podstawie polskich danych GUS, danych literaturowych [redacted] i uzasadnione. Należy jednak zwrócić uwagę, iż oszacowania populacji docelowej ostatecznie oparto na udziałach wnioskowanej technologii określonych również [redacted]<br>Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych sam podkreślił, iż „brak jest wiarygodnych krajowych rejestrów pozwalających na bezpośrednie określenie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia”.<br>Należy zwrócić uwagę, iż metreleptyna byłaby pierwszym lekiem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym w pierwszych latach jej refundacji mogłoby dojść do kumulacji pacjentów. |
| **Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?** | **Tak** | – |
| **Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?** | **Tak** | – |
| **Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?** | **?** | Udziały rynkowe wnioskowanej technologii Wnioskodawca oszacował na podstawie [redacted] Aktualnie brak jest innych leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym nie można prześledzić osiągnięcia przez nie udziałów i odniesienia tych danych do wnioskowanej technologii.<br>Również na podstawie opinii eksperckiej, otrzymanej w ramach prac nad niniejszą AWA nie można oszacować liczby pacjentów, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym |
| **Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?** | **Tak** | – |
| **Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?** | **?** | Produkt leczniczy Myalepta nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii. |
| **Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?** | **Tak** | – |
| **Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?** | **Tak** | Przeprowadzono zarówno analizę wariantów skrajnych (min i max dot. udziałów wnioskowanej technologii) oraz scenariuszową analizę wrażliwości. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet zweryfikowano poprzez ocenę zasadności przyjętych założeń oraz weryfikację struktury i obliczeń modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Szczegółowe uwagi i wątpliwości w przedmiotowym zakresie przedstawiono w tabeli powyżej. W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie

nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB. Pozostałe elementy struktury modelu i założeń Wnioskodawcy należy uznać za prawidłowe.

Głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy są niepewności związane z oszacowaniem liczebności populacji docelowej. Ograniczenie to wskazał również wnioskodawca (szczegóły przedstawiono w rozdz. 6. AWB wnioskodawcy). W ramach AWB nie testowano alternatywnych liczebności populacji docelowej, [redacted]

W trakcie prac nad niniejszą AWA otrzymano 1 opinię ekspercką. Według szacunków prof. Przemysławy Jarosz-Chobot, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, obecnie w Polsce jest około 5 chorych w wieku ≥ 2 lat z lipodystrofią uogólnioną (GLD) oraz około 80 pacjentów w wieku ≥ 12 lat z lipodystrofią częściową (PLD). Prof. Przemysława Jarosz-Chobot podkreśliła ultrarzadki charakter choroby i wskazała na brak rejestru chorób rzadkich oraz stowarzyszeń, które mogłyby prowadzić nieformalny spis pacjentów. W związku z tym, nie oszacowała możliwej liczby nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce. Nie oszacowała także liczebności pacjentów, która stosowałaby lek Myalepta w ramach wnioskowanego programu lekowego, w przypadku objęcia go refundacją. W związku z powyższym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych w zakresie alternatywnych liczebności populacji docelowej.

Wnioskodawca uznał koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych za nieróżniący, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Należy jednak podkreślić, że lek Myalepta (metreleptyna) ma stanowić terapię dodaną do diety i BSC. Zgodnie z AKL wnioskodawcy wykazano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem metreleptyny, w tym przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE). Natomiast zgodnie z ChPL Myalepta, u pacjentów stosujących metreleptynę zgłaszano występowanie uogólnionej nadwrażliwości (np. anafilaksji, pokrzywki lub wysypki uogólnionej) i wskazano, iż w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast i trwale przerwać stosowanie produktu leczniczego oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do założonego przez wnioskodawcę poziomu odpłatności oraz włączenia wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej.

### 6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

# 7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Wnioskodawca zaproponował objęcie metreleptyny finansowaniem w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)".

W ramach zlecenia MZ zwrócono się dodatkowo o przedstawienie stanowiska w sprawie zmiany kryteriów parametrów metabolicznych stosowanych przy kwalifikacji pacjentów z częściową lipodystrofią, w kontekście wytycznych PES 2016. Wytyczne PES z 2016 określają kryteria metaboliczne dla terapii metreleptyną wyłącznie dla pacjentów z częściową lipodystrofią. Kryteria te wskazują wyższe wartości HbA1c i TG (HbA1c>8%, TG > 500 mg/dL) niż zawarte w projekcie programu (HbA1c≥6,5%, TG >200 mg/dL). Również ankietowana przez Agencję prof. Przemysława Jarosz-Chobot zwraca uwagę, że w kontekście TG próg kwalifikacji jest niski („[..] próg kwalifikacji ustalono dość nisko. Najbardziej przekonujące dane o skuteczności dotyczą TG ≥500 mg/dl").

Należy jednak zauważyć, że w dedykowanym badaniu klinicznym 991265/20010769 (NCT00005905/NCT 00025883) metaboliczne kryterium włączenia odnoszące się do stężenia triglicerydów brzmi: „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, np. u niemowląt)". W uzgodnionym projekcie programu lekowego brak doprecyzowania, czy poziom TG dotyczy badania na czczo czy po posiłku. Jedyna rekomendacja refundacyjna odnosząca się do kryteriów metabolicznych, NICE 2021, precyzyjnie określa wymagane stężenie TG: „> 5,0 mmol/l na czczo". Zdaniem analityków Agencji warto doprecyzować przedmiotowy zapis w zakresie warunków przeprowadzenia badania poziomu TG.

Kryteria włączenia do badania klinicznego w zakresie parametrów metabolicznych glukozy opierały się na wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2007 r., w których nie odniesiono się do parametru HbA1c.

Pacjenci z lipodystrofią uogólnioną według wytycznych z 2016 w ogóle nie muszą spełniać kryteriów metabolicznych, metreleptyna jest dla nich leczeniem pierwszego rzutu (szczegóły rozdz. 3.2. niniejszej AWA). Przy włączaniu ich do badania klinicznego obowiązywały ich te same kryteria metaboliczne co pacjentów z PLD.

**Uwagi analityków Agencji do projektu programu lekowego:**

- Program nie zawiera jednoznacznego wyłączenia pacjentów z lipodystrofią związaną z HIV, mimo że ChPL Myalepta wskazuje na brak potwierdzonych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności w tej populacji. W celu uniknięcia niejednoznaczności warto rozważyć doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji lub wskazanie zgodności populacji programu z populacją wskazaną w ChPL.
- Należy zwrócić uwagę na niespójność między kryteriami kwalifikacji i oceną skuteczności terapii metreleptyną. Do programu można zakwalifikować pacjentów na podstawie hiperinsulinemii (>30 µU/ml), jednak kryteria oceny skuteczności obejmują wyłącznie HbA1c i triglicerydy Nie przewidziano oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów zakwalifikowanych wyłącznie z powodu hiperinsulinemii, tj. monitorowania poziomu insuliny.
- Brak kryterium redukcji zapotrzebowania na insulinę pomimo zapisu w ChPL, uznającego za minimalną odpowiedź kliniczną również zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę o ≥25%.
- Proponowany program lekowy przewiduje pierwszą ocenę skuteczności po 12 miesiącach terapii, podczas gdy ChPL Myalepta wskazuje na konieczność oceny już po 6 miesiącach leczenia i ewentualną korektę dawkowania. Odroczenie formalnej oceny do 12. miesiąca może opóźniać decyzje dotyczące modyfikacji dawki i utrzymywać nieoptymalne leczenie dłużej niż przewiduje ChPL.
- Ocena skuteczności wykonywana jest po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Jednocześnie kryterium wyłączenia odnosi się wyłącznie do „braku uzyskania minimalnej odpowiedzi klinicznej po pierwszych 12 miesiącach terapii." Nie wskazano jednoznacznie, jak postępować, gdy pacjent spełni kryteria po 12 miesiącach, ale utraci odpowiedź kliniczną po 18 lub 24 miesiącach. Warto rozważyć zapis o konieczności utrzymywania minimalnej odpowiedzi klinicznej przez cały okres terapii.
- W punkcie 1b kryteriów kwalifikacji zapis „pomimo stosowania leków hipoglikemizujących oraz hipolipemizujących wraz z odpowiednią dietą nie osiągnięto odpowiedniej kontroli metabolicznej" jest nieprecyzyjny. Nie zdefiniowano jak długo powinno trwać wcześniejsze leczenie, jakie leczenie uznaje się za optymalne czy wymagane jest stosowanie wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych. Może to skutkować różnicami interpretacyjnymi pomiędzy ośrodkami.
- Program wymaga oznaczenia stężenia leptyny przy kwalifikacji, ale nie przewiduje jego oznaczania podczas monitorowania terapii. Ponadto, nie ma jednego, powszechnie obowiązującego „wystandaryzowanego testu" stosowanego przez wszystkie laboratoria. W programie lekowym zasadny

byłby zapis wymagający oznaczenia leptyny zwalidowaną metodą ilościową, skalibrowaną względem Międzynarodowego Standardu WHO/NIBSC 97/594, z wynikiem wyrażonym w ng/ml. Warto dodać, że dostępne dowody kliniczne nie wskazują poziomu leptyny definiującego lipodystrofię, ani będącego predyktorem odpowiedzi na leczenie metreleptyną.

- ChPL Myalepta dopuszcza leczenie dzieci, u których nie rozwinęły się jeszcze jawne zaburzenia metaboliczne, natomiast projekt programu lekowego wymaga ich obecności jako warunku kwalifikacji. Ponadto, zapisy programu dotyczące kryteriów kwalifikacji i wykluczenia części populacji dzieci są niespójne. Kryterium wyłączenia odwołuje się do minimalnej odpowiedzi klinicznej, definiowanej jako poprawa parametrów klinicznych u dzieci bez zaburzeń metabolicznych.
- Zapisy PL określają tylko kryteria wykluczenie pacjenta z programu lekowego, ale nie precyzują, czy pacjent może ponownie wejść do programu po czasowym przerwaniu leczenia, jak postępować w przypadku przejściowej utraty skuteczności ani jak postępować po czasowym odstawieniu leku z przyczyn bezpieczeństwa.
- Warunek kwalifikacji brzmi: „adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych.” W projekcie programu nie zdefiniowano żadnych wartości granicznych dla funkcji nerek, funkcji wątroby ani parametrów hematologicznych.
- Konsultacja kardiologiczna jest wymagana podczas monitorowania, ale nie jest wymagana przy kwalifikacji. Zdaniem analityków należy oczekiwać oceny wyjściowej przed rozpoczęciem leczenia, skoro parametr ten ma być później monitorowany.
- Brak obowiązkowej oceny stłuszczenia lub włóknienia wątroby. Program przewiduje jedynie „badanie obrazowe wątroby: USG lub TK.” U pacjentów z lipodystrofią jednym z najważniejszych problemów jest MASLD/NASH i progresja włóknienia. Nie określono, czy badanie ma być ilościowe, czy dopuszczalne jest USG bez oceny włóknienia, czy należy stosować elastografię lub inne metody oceny. Nie określono częstotliwości wykonywania badań obrazowych wątroby.
- Program nie zawiera żadnych zapisów dotyczących oznaczania poziomu przeciwciał, pomimo potencjalnego wpływu przeciwciał neutralizujących na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.
- Program nie określa kryterium wyłączenia związanego z ciążą lub niestosowaniem skutecznej antykoncepcji.
- Należy rozważyć zasadność zapisu punktu 5 kryteriów wyłączenia. Analitycy proponują przeformułowanie na: „brak obecności poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących […]” i przeniesienie zapisu do kryteriów kwalifikacji.
- Analitycy proponują przeformułowanie punktu 2 kryteriów wyłączenia z programu na: „wystąpienie istotnych zaburzeń hematologicznych lub autoimmunizacyjnych bądź zaostrzenie istniejących.” Dodatkowo zdaniem analityków warto sprecyzować kryteria progresji choroby.
- Należy zweryfikować jednostkę stężenia leptyny dla dzieci ≤5 r.ż. W kryterium wskazano wartość <6,0 ng/dL, podczas gdy dla pozostałych grup zastosowano jednostkę ng/mL. W publikacji Brown 2018 kryterium kwalifikacji dla pacjentów między 6 miesiącem a 5 rokiem życia stanowiło stężenie leptyny <6,0 ng/mL.

### Uwagi ekspertów do proponowanego programu lekowego

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi do projektowanego programu lekowego, zgłoszone przez prof. dr hab. n. med. Przemysławę Jarosz-Chobot, Konsultant Wojewódzką w dziedzinie endokrynologii i diabetologii dziecięcej, ankietowanej na potrzeby prac nad niniejszą AWA.

**Tabela 30. Uwagi do programu lekowego zgłoszone przez Konsultant Wojewódzką**

| Część programu | Uwagi |
|---|---|
| **Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie** | *„**Kryteria kwalifikacji – uwaga: błąd w jednostce (ng/ml vs ng/dl)***<br>*Stężenie leptyny w surowicy krwi:*<br>*a) <12,0 ng/ml (kobiety) w wieku >5 lat;*<br>*b) <8,0 ng/ml (mężczyźni) w wieku >5 lat;*<br>*c) <6,0 ng/dl (dzieci) w wieku ≤5 lat.*<br>***Usunąć sztywny próg leptyny z kryteriów kwalifikacji. Stężenie leptyny powinno stanowić parametr pomocniczy, ale nie warunek kwalifikacji. Oznaczenia leptyny nie są standaryzowane i nie istnieje stężenie potwierdzające lub wykluczające LD. Aktualne wskazanie rejestracyjne EMA nie uzależnia kwalifikacji od określonego stężenia leptyny**”.* |
| **Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia** | *Rozpoznanie klinicznie istotnej lipodystrofii (LD):*<br>*a) u pacjentów w wieku ≥ 2 lat: uogólnionej wrodzonej LD (potwierdzone wynikiem badania genetycznego) lub uogólnionej nabytej LD;*<br>*b) u pacjentów w wieku ≥ 12 lat: częściowej wrodzonej LD (potwierdzone wynikiem badania genetycznego) lub częściowej nabytej LD.* |

| Część programu | Uwagi |
|---|---|
| | ***Uwaga! Familial Partial Lipodystrofia (FPLD1) to jest genetyczne schorzenie, ale tutaj mamy dziedziczenie*** *poligenowe i często mamy ujemne* [wyniki] *WES. Więc żeby nie stracić możliwości leczenia tej grupy pacjentów, ponieważ nie jest to nabyta, lecz rodzinna częściowa lipodystrofia (w przypadku postaci nabytej utrata tkanki tłuszczowej postępuje od głowy w dół, a w przypadku FPLD od nóg w górę),* ***zamiast*** **[określenia]** ***„częściowa wrodzona LD”*** *lepiej użyć [*określenia] ***„rodzinna częściowa lipodystrofia”****, zgodnie z terminologią EMA.*<br>*c) brak kontroli metabolicznej, rozumiany jako stwierdzenie co najmniej jednej z następujących nieprawidłowości metabolicznych:*<br>*1. cukrzyca z odsetkiem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) ≥6,5% lub*<br>*2. stężenie insuliny na czczo >30 µU/ml, lub*<br>*3. stężenie triglicerydów na czczo >200 mg/dl (2,26 mmol/dl).*<br>*[..] próg kwalifikacji ustalono dość nisko. Najbardziej przekonujące dane o skuteczności dotyczą* ***TG ≥500 mg/dl.*** |
| **Określenie czasu leczenia pacjenta w programie** | *Po 12 miesiącach terapii.* |
| **Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie** | *Brak uzyskania minimalnej odpowiedzi klinicznej na leczenie po pierwszych 12 miesiącach terapii, gdzie minimalna odpowiedź kliniczna definiowana jako:*<br>*a) zmniejszenie odsetka HbA1c o co najmniej 0,5% lub*<br>*b) zmniejszenie stężenia triglicerydów o co najmniej 15% lub*<br>*c) poprawa parametrów klinicznych - u dzieci bez zaburzeń metabolicznych (HbA1c, triglicerydy) w momencie rozpoczęcia leczenia.*<br>*Kryterium poprawy parametrów klinicznych u dzieci bez zaburzeń metabolicznych w momencie rozpoczęcia leczenia' wymaga jednoznacznego zdefiniowania - jest w tej chwili uznaniowe.*<br>*Metreleptyna nie powoduje odtworzenia tkanki tłuszczowej, a zgodnie z ChPL jej oceniane działanie dotyczy przede wszystkim powikłań metabolicznych niedoboru leptyny.*<br>*W ocenie skuteczności metreleptyny należy uwzględnić również chorobę stłuszczeniową wątroby związaną z lipodystrofią, ponieważ zmniejszenie zawartości tłuszczu i objętości wątroby wykazano w badaniach klinicznych metreleptyny.* |
| **Dawkowanie leków w programie** | *W dawkowaniu leku należy zwrócić uwagę, że w przypadku istotnej utraty masy ciała w trakcie terapii winno się redukować dawkę metreleptyny.* |
| **Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie** | *Proponuję rozważyć w nabytej lipodystrofii zobiektywizowanie utraty tkanki tłuszczowej i rozmieszczenie tej utraty (może nie obowiązkowo bo nie ma dobrych norm), jako zalecane badanie DENSYTOMETRIĘ.* |

FPLD – rodzinna częściowa lipodystrofia (ang. *Familial Partial Lipodystrofia),* LD – lipodystrofia, TG – triglicerydy, WES – sekwencjonowanie całego egzomu (ang. *whole exome sequencing*)

W 2018 r. na potrzeby raportu OT.4311.38.2018, dotyczącego oceny zasadności wydawania zgody na refundację metreleptyny, wykorzystano opinię prof. dr hab. Andrzeja Lewińskiego. Profesor jako potencjalny problem związany ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazał: „Z uwagi na opisywane w piśmiennictwie różne fenotypy pacjentów związane z dystrybucją tkanki tłuszczowej, kryteria włączenia pacjentów do programu lekowego ocenianą technologią – gdyby taki program w ogóle był dostępny – powinny uwzględniać w/w zaburzenia”.

# 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Myalepta (metreleptyna) we wskazaniu jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u pacjentów z lipodystrofią (LD) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – http://www.nice.org.uk/
- Kanada – http://www.cadth.ca/ oraz http://www.pcodr.ca
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.09.2026 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego metreleptin. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (G-BA 2019) oraz 3 rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2021, CDA-AMC 2024, HAS 2019). Wszystkie instytucje zwracają uwagę na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną oraz wykazaną w badaniach poprawę kontroli metabolicznej. Warunki ograniczające zastosowanie metreleptyny obejmują konkretne wartości parametrów laboratoryjnych (NICE 2021), obniżenie ceny leku i coroczną ewaluację skuteczności terapii (CDA-AMC 2024) oraz ocenę nowych dowodów klinicznych (HAS 2019). Do najważniejszych ograniczeń wskazywanych przez agencje należą niska jakość dowodów klinicznych z niepewnością dotyczącą wyników w populacji z częściową lipodystrofią, brak danych dotyczących długoterminowych efektów klinicznych (NICE 2021, HAS 2019, G-BA 2019) oraz wątpliwości dotyczące efektywności kosztowej (NICE 2021, CDA-AMC 2024).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla Myalepta (metreleptyna)**

| Organizacja, rok | Wskazanie | Rekomendacja |
|---|---|---|
| **NICE 2021**<br>**Wielka Brytania**<br>Link | Leczenie lipodystrofii u dzieci i dorosłych. | **Rekomendacja pozytywna warunkowa**<br>• Metreleptyna jest zalecana jako opcja w leczeniu powikłań niedoboru leptyny w lipodystrofii u osób w wieku od 2 lat z uogólnioną lipodystrofią.<br>• Metreleptyna jest zalecana jako opcja w leczeniu powikłań niedoboru leptyny w lipodystrofii u osób w wieku od 12 lat, cierpiących na lipodystrofię częściową i u których nie udało się osiągnąć odpowiedniej kontroli metabolicznej pomimo stosowania standardowych metod leczenia.<br>Zaleca się ją wyłącznie w przypadku, gdy:<br>• poziom HbA1c przekracza 58 mmol/mol (7,5%) lub<br>• poziom triglicerydów na czczo przekracza 5,0 mmol/l, lub<br>• występują oba te czynniki.<br>Uzasadnienie:<br>Mimo braku badań bezpośrednio porównujących metreleptynę z opieką wspomagającą oraz niepewności dotyczących długoterminowej skuteczności i części założeń modelu ekonomicznego, dostępne dane wskazują, że leczenie to może poprawiać kontrolę metaboliczną, zmniejszać ryzyko ostrego zapalenia trzustki i poprawiać jakość życia pacjentów z lipodystrofią, dlatego zostało uznane za terapię prawdopodobnie opłacalną. |
| **CDA-AMC 2024**<br>**Kanada**<br>Link | Uzupełnienie diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań niedoboru leptyny u pacjentów z lipodystrofią (LD):<br>• u osób dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD (zespół Berardinelli-Seipa) lub nabytą uogólnioną LD (zespół Lawrence'a);<br>• u osób dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat z potwierdzoną rodzinną częściową LD (PL) lub nabytą PL (zespół Barraquera-Simonsa), u których występuje | **Rekomendacja pozytywna warunkowa**<br>Warunki refundacji:<br>• przepisanie Myalepty przez endokrynologa lub endokrynologa dziecięcego posiadającego doświadczenie w leczeniu LD,<br>• obniżenie ceny leku,<br>• przy pierwszym przepisaniu lek Myalepta powinien być refundowany wyłącznie przez okres 12 miesięcy. Refundacja może być przedłużana co roku w przypadku pacjentów, u których obserwuje się poprawę poziomu cukru we krwi i/lub triglicerydów.<br>Uzasadnienie:<br>• W badaniu klinicznym Myalepta poprawiała stężenie HbA1c i triglicerydów u pacjentów z uogólnioną LD, natomiast w częściowej LD największe korzyści obserwowano u chorych z ciężką postacią choroby i wysokimi wartościami tych parametrów na początku leczenia.<br>• Brak dowodów na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem lub łagodzenia uczucia głodu i zmęczenia.<br>• W ocenie ekonomicznej Myalepta nie została uznana za opłacalną przy cenie katalogowej – konieczne jest jej obniżenie. |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Rekomendacja |
|---|---|---|
| | uporczywa, znacząca choroba metaboliczna i u których standardowe metody leczenia nie zapewniły odpowiedniej kontroli metabolicznej | Istnieje niezaspokojona potrzeba skutecznych terapii pozwalających kontrolować parametry metaboliczne u pacjentów z lipodystrofią, u których parametry te nie są kontrolowane przy pomocy obecnych standardowych metod leczenia. |
| **HAS 2019 Francja** Link | Uzupełnienie diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań związanych z niedoborem leptyny u pacjentów cierpiących na lipodystrofię (LD):<br>• z uogólnioną wrodzoną LD (zespół Berardinelli-Seipa) lub nabytą LD (zespół Lawrence'a) potwierdzoną u pacjentów w wieku powyżej 2 lat;<br>• z rodzinną lub nabytą częściową LD (zespół Barraquera-Simonsa) potwierdzoną u pacjentów w wieku powyżej 12 lat, u których standardowe metody leczenia nie zapewniły odpowiedniej kontroli metabolicznej. | **Uogólniona lipodystrofia (GL) - rekomendacja pozytywna**<br>• Wysoka korzyść kliniczna jako uzupełnienie diety w przypadku wrodzonej lub nabytej uogólnionej lipodystrofii z niedoborem leptyny u pacjentów w wieku powyżej 2 lat oraz niewielka poprawa kliniczna w leczeniu tej choroby (SMR: ważne, ASMR: IV – niewielka poprawa).<br>Uzasadnienie:<br>• U pacjentów z GL 12-miesięczne leczenie prowadziło do klinicznie istotnego obniżenia HbA1c i stężenia triglicerydów.<br>**Częściowa lipodystrofia (PL) – rekomendacja pozytywna warunkowa**<br>• Wysoka korzyść kliniczna jako uzupełnienie diety w przypadku rodzinnej lub nabytej lipodystrofii częściowej, z niedoborem leptyny, u pacjentów w wieku powyżej 12 lat, u których standardowe metody leczenia nie pozwoliły na osiągnięcie odpowiedniej kontroli metabolicznej, ale bez wykazanej korzyści klinicznej w leczeniu tej choroby (SMR: ważne, ASMR: V brak postępu względem dostępnych opcji).<br>Uzasadnienie:<br>• Znaczenie kliniczne wyników zaobserwowanych w grupie pacjentów cierpiących na lipodystrofię częściową (PL) budzi wątpliwości.<br>• Opcja terapeutyczna do czasu ponownej oceny produktu: komisja uzależnia utrzymanie SMR od ponownej oceny leku Myalepta, przeprowadzonej m.in. na podstawie wyników badania klinicznego wymaganego przez EMA[15], z uwzględnieniem danych dotyczących oszczędności wynikających ze stosowania leków hipoglikemizujących i hipolipemizujących<br>Uzasadnienie dla obu populacji<br>• Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badań niekontrolowanych.<br>• Skuteczność leptyny w poprawie parametrów glikemii i lipidowych jest trudna do oceny ze względu na modyfikacje leczenia chorób współistniejących oraz brakujące dane.<br>• Długoterminowy przebieg leczenia pacjentów przyjmujących metreleptynę wymaga dalszej oceny.<br>• Wpływ leczenia metreleptyną na postęp choroby i/lub wskaźniki śmiertelności u pacjentów z lipodystrofią nie został dotychczas ustalony.<br>• Nie określono stężeń w surowicy, które pozwoliłyby zdefiniować niedobór leptyny i omówić wskazania do terapii zastępczej.<br>Wskazanie do leczenia lekiem Myalepta będzie potwierdzane stężeniem leptyny, obrazem klinicznym choroby oraz obecnością chorób współistniejących. |
| **G-BA 2019 Niemcy** Link | Terapia zastępcza leptyną, stosowana w połączeniu z dietą w leczeniu skutków niedoboru leptyny u pacjentów z lipodystrofią (LD):<br>• z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD (zespół Berardinelli-Seipa) lub nabytą uogólnioną LD (zespół Lawrence'a) u dorosłych i dzieci od 2. roku życia oraz<br>• z potwierdzoną rodzinną lub nabytą częściową LD (zespół Barraquera-Simonsa) u dorosłych i dzieci od 12. roku życia, u których nie udało się osiągnąć odpowiedniej regulacji metabolizmu za pomocą standardowych metod leczenia. | **Rekomendacja pozytywna**<br>W obu populacjach uznano „niekwantyfikowalną dodatkową korzyść kliniczną".<br>Uzasadnienie:<br>• Metreleptyna wykazuje sygnały skuteczności metabolicznej (HbA1c i triglicerydy).<br>• Poprawa parametrów laboratoryjnych nie pozwala bezpośrednio ocenić wpływu leczenia na istotne dla pacjentów konsekwencje zdrowotne a brak jest danych dotyczących klinicznie najważniejszych efektów (powikłań sercowo-naczyniowych, zapalenia trzustki, powikłań neurologicznych, innych długoterminowych następstw choroby).<br>• Brak danych o jakości życia.<br>• Dostępne dane są obarczone dużą niepewnością metodologiczną (badania jednoramienne, efekty oceniano w analizie przed-po, obarczonej wysokim ryzykiem *bias,* mała i heterogenna populacja, uzasadniona rzadkością choroby, ale wprowadzająca niepewność powtarzalności wyniku).<br>• Nie można wiarygodnie określić wielkości uzyskiwanej korzyści. |

[15] Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nieodnaleziono wzmiankowanego dokumentu.

| Organizacja, rok | Wskazanie | Rekomendacja |
|---|---|---|

ASMR – dodatkowa korzyść medyczna w porównaniu z dostępnymi alternatywami (fr. *Amélioration du Service Médical Rendu*); CDA-AMC – Canadian Drug Agency (dawniej CADTH); G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss, GL – uogólniona lipodystrofia, HAS – Haute Autorité de Santé,), HbA1c – hemoglobina glikowana; LD – lipodystrofia; NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PL – częściowa lipodystrofia, SMR – rzeczywista korzyść medyczna / wartość kliniczna leku (fr. *Service Médical Rendu*);

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

Wnioskodawca w APD przedstawił informację o pozytywnych warunkowych rekomendacjach refundacyjnych ze Szkocji (SMC 2023) i Królestwa Niderlandów (ZIN 2022). SMC zaleca refundację metreleptyny w ramach ścieżki dla leków ultrarzadkich, przy jednoczesnym gromadzeniu dalszych danych dotyczących jej skuteczności, stanowiących podstawę do późniejszego wnioskowania przez firmę o rutynowe stosowanie leku w systemie NHS Scotland. ZIN wydał rekomendację warunkową uzależniającą kontynuację leczenia od potwierdzenia jego skuteczności, ocenianej u pacjenta co 6 miesięcy. Szczegóły w rozdz. 4.1.1. APD wnioskodawcy.

# 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

**Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

| • Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001428<br>• Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,8 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001404<br>• Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 11,3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001398 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Państwo** | **Dawka** | **Czy jest dostępny w obrocie?** | **Czy jest refundowany?** | **Wskazania w jakich jest refundowany** | **Warunki refundacji** | **Instrumenty dzielenia ryzyka** |
| **Austria** | wszystkie | Tak | Tak | Wskazania rejestracyjne | [redacted] | [redacted] |
| **Belgia** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Bułgaria** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Chorwacja** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Cypr** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Czechy** | wszystkie | Tak | Tak | Wskazania rejestracyjne | [redacted] | [redacted] |
| **Dania** | 3 mg | Tak | Tak | Wskazania rejestracyjne | [redacted] | [redacted] |
| | 5,8 mg | | | | | |
| | 11,3 mg | | | | [redacted] | |
| **Estonia** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Finlandia** | wszystkie | Tak | Tak | Wskazania rejestracyjne | [redacted] | [redacted] |
| **Francja** | wszystkie | Tak | Tak | Wskazania rejestracyjne | [redacted] | [redacted] |
| **Grecja** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Hiszpania** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Holandia** | wszystkie | Tak | Tak | Wskazania rejestracyjne | [redacted] | [redacted] |
| **Irlandia** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Islandia** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Liechtenstein** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Litwa** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Luksemburg** | 3 mg | Tak | Tak | Proces refundacyjny w trakcie | [redacted] | [redacted] |
| | 5,8 mg | | Nie | Nie dotyczy | [redacted] | |
| | 11,3 mg | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | |
| **Łotwa** | 3 mg | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| | 5,8 mg | | | | | |
| | 11,3 mg | Tak | Nie | | | |
| **Malta** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Niemcy** | wszystkie | Tak | Tak | Wskazania rejestracyjne | [redacted] | [redacted] |
| **Norwegia** | wszystkie | Tak | Tak | Wskazania rejestracyjne | [redacted] | [redacted] |
| **Portugalia** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Rumunia** | wszystkie | Tak | Tak | Wskazania rejestracyjne | [redacted] | [redacted] |
| **Słowacja** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Słowenia** | wszystkie | Tak | Tak | Wskazania rejestracyjne | [redacted] | [redacted] |
| **Szwajcaria** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |

| • **Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001428**<br>• **Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,8 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001404**<br>• **Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 11,3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001398** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Państwo** | **Dawka** | **Czy jest dostępny w obrocie?** | **Czy jest refundowany?** | **Wskazania w jakich jest refundowany** | **Warunki refundacji** | **Instrumenty dzielenia ryzyka** |
| **Szwecja** | 3 mg | Tak | Tak | Wskazania rejestracyjne | [redacted] | [redacted] |
| | 5,8 mg | | | | | |
| | 11,3 mg | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Węgry** | wszystkie | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Nie dotyczy | [redacted] | [redacted] |
| **Włochy** | wszystkie | Tak | Tak | Wskazania rejestracyjne | [redacted] | [redacted] |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę leku Myalepta (metreleptyna) jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), nie we wszystkich tych krajach refundowane są wszystkie dawki leku. [redacted] W żadnym kraju nie ograniczono wskazań refundacyjnych (tj. refundacja dotyczy wskazań rejestracyjnych). [redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

# 10. **Źródła**


| | |
|---|---|
| **Dokumenty wnioskodawcy** | |
| Analiza Problemu Decyzyjnego | MAHTA: Myalepta (metreleptyna) wskazana do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną i częściową lipodystrofią. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1; Warszawa, 11.09.2026 r. |
| Analiza Kliniczna | MAHTA: 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; Warszawa, 11.09.2026 r. |
| Analiza Ekonomiczna | MAHTA: Myalepta (metreleptyna) wskazana do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0; Warszawa, 11.09.2026 r. |
| Analiza Wpływu na Budżet | MAHTA: Myalepta (metreleptyna) wskazana do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1; Warszawa, 11.09.2026 r. |
| **Badania pierwotne i wtórne** | |
| Akinci 2021 | 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. |
| Ajluni 2016 (FHA101) | 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. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5026130/ |
| 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. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5443330/ |
| 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. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5936645/ |
| 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. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8277211/ |
| 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. https://diabetesjournals.org/diabetes/article-abstract/54/7/1994/12448/Long-Term-Efficacy-of-Leptin-Replacement-in?redirectedFrom=fulltext |
| 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. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6688455/ |
| 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. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9541305/ |
| [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. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7340120/ |
| 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. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3924897/ |
| 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. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3319219/ |

| | |
|---|---|
| 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, Diabetes Obes Metab. 2016, 18(7): 693-7. https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.12606 |
| 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. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9669995/ |
| **Rekomendacje kliniczne i finansowe** | |
| CDA-AMC 2024 | CADTH Reimbursement Recommendation Metreleptin (Myalepta). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0784REC-Myalepta.pdf (dostęp: 25.09.2026 r.). |
| G-BA | Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Metreleptin (Liposystrophie). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/391/#beschluesse (dostęp: 25.09.2026 r.). |
| HAS 2019 | https://www.has-sante.fr/jcms/c_2913097/fr/myalepta-metreleptine (dostęp: 25.09.2026 r.). |
| NICE 2021 | Metreleptin for treating lipodystrophy. Highly specialised technologies guidance. https://www.nice.org.uk/guidance/hst14/chapter/1-Recommendations (dostęp: 25.09.2026 r.). |
| PRISIS 2022 | Mosbah H., et al.: Dunnigan lipodystrophy syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS; Protocole National de Diagnostic et de Soins). Orphanet Journal of Rare Diseases 2022; 17:170. https://doi.org/10.1186/s13023-022-02308-7. |
| PES 2016 | Brown R.J., et al.: The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, December 2016, 101(12):4500–4511. doi: 10.1210/jc.2016-2466. |
| **Pozostałe publikacje** | |
| AGL rarediseases | Acquired Lipodystrophy - Symptoms, Causes, Treatment \| NORD |
| CGL rarediseases | Congenital Generalized Lipodystrophy - Symptoms, Causes, Treatment \| NORD |
| ChPL Myalepta | Charakterystyka Produktu Leczniczego Myalepta (data ostatniej aktualizacji: 3.11.2025 r.) |
| Chiquette 2017 | Chiquette E, Oral EA, Garg A, et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. Diabetes Metab Syndr Obes. 2017 Sep 13;10:375-383. doi: 10.2147/DMSO.S130810. PMID: 29066925; PMCID: PMC5604558. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5604558/ |
| EMA 2018 | European Medicines Agency, Assessment report Myalepta. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/myalepta-epar-public-assessment-report_en.pdf |
| FPL rarediseases | Familial Partial Lipodystrophy - Symptoms, Causes, Treatment \| NORD |
| Orpha.net | https://www.orpha.net/pl/disease/detail/90970?name=lipodystrofia&mode=name |