# Rekomendacja nr 158/2026
# z dnia 23 października 2026 r.
# Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
# w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
# Myalepta (metreleptyna) w ramach nowego programu lekowego
# „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Myalepta (metreleptyna) w nowym programie lekowym „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)”.

**Uzasadnienie**

Oceniany wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Myalepta (metreleptyna, MET) we wstrzyknięciu podskórnym w leczeniu dorosłych i pediatrycznych pacjentów z lipodystrofią (LD) – uogólnioną (GLD) oraz częściową (PLD), w ramach nowego programu lekowego (PL) „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)”. Zapisy programu lekowego określają populację docelową poprzez kryteria kwalifikacji dotyczące m.in. rozpoznania klinicznie istotnej lipodystrofii (u pacjentów w wieku ≥2 lat: uogólnionej wrodzonej lub nabytej LD; u pacjentów w wieku ≥12 lat: częściowej wrodzonej lub nabytej LD, gdy pomimo stosowania leków hipoglikemizujących oraz hipolipemizujących wraz z odpowiednią dietą nie osiągnięto odpowiedniej kontroli metabolicznej); braku kontroli metabolicznej (z odniesieniem do poziomu hemoglobiny glikowanej [HBA1c], stężenia insuliny na czczo, stężenia trójglicerydów [TG] na czczo); jak również określonego poziomu leptyny w surowicy krwi.

Wytyczne kliniczne jako podstawę leczenia LD wskazują dietę, modyfikację stylu życia oraz aktywność fizyczną. Farmakoterapia ukierunkowana jest głównie na leczenie powikłań tj. cukrzyca (metformina – lek pierwszego wyboru; insulina), dyslipidemia (statyny, fibraty), czy nadciśnienie (inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny). Metreleptynę wymienia się jako opcję leczenia u wybranych pacjentów z lipodystrofią – lek pierwszego wyboru w GLD, oraz którego stosowanie można rozważyć u pacjentów z PLD z hipoleptemią i silnymi zaburzeniami metabolicznymi.

Metreleptyna jest obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu lipodystrofii, a dostępne aktualnie opcje leczenia obejmują leki stosowane i refundowane w Polsce w leczeniu powikłań LD.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał terapię wspomagającą (BSC), obejmującą: leki hipoglikemizujące (metforminę, insulinę, pochodne sulfonylomocznika, tiazolidinediony), leki hipolipemizujące (statyny i fibraty, leki wiążące kwasy żółciowe), leki hipotensyjne (blokery receptora angiotensyny lub inhibitory konwertazy angiotensyny). Pominięto natomiast możliwość stosowania agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT2 (refundowanych obecnie w leczeniu cukrzycy).

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto głównie na wynikach jednoramiennego badania rejestracyjnego NIH 991265/20010769, jak również retrospektywnej analizie porównawczej Cook 2021a (porównujące dane pacjentów leczonych MET±BSC z danymi pacjentów nieleczonych MET z badania naturalnego przebiegu lipodystrofii). Ponadto, wnioskodawca przedstawił

Uwzględniono również badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) – Mosbah 2022.

Wyniki badania rejestracyjnego wskazują na poprawę parametrów metabolicznych wynikającą ze stosowania MET względem wartości wyjściowych (zmiany istotne statystycznie [IS]) u chorych z GLD w zakresie surogatowych punktów końcowych m.in.: stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenia glukozy na czczo (FPG), trójglicerydów (TG) na czczo, aminotransferazy alaninowej (ALAT), objętości wątroby. Wyniki dla populacji z PLD wskazują na mniejszy efekt, a ewentualne korzyści wykazano głównie w podgrupach pacjentów z PLD z cięższymi zaburzeniami metabolicznymi. Przerwanie stosowania insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz leków hipolipemizujących odnotowano głównie u pacjentów z GLD – odpowiednio u 41,0%, 21,9% oraz 23,5% pacjentów. Obecność przeciwciał neutralizujących stwierdzono odpowiednio u 50,0% pacjentów z GLD oraz 29,0% pacjentów z PLD.

W analizie retrospektywnej Cook 2021a nie wykazano IS różnicy w czasie do wystąpienia zgonu między kohortami pacjentów leczonych i nieleczonych MET, zarówno w populacji ogólnej oraz w populacji GLD, IS różnice w zakresie ryzyka zgonu wykazano wyłącznie po dostosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a względem wielu zmiennych jedynie w populacji ogólnej.

Należy jednak z ostrożnością podchodzić do interpretacji wyników analiz porównawczych ze względu na m.in. na retrospektywny charakter oraz ograniczenia metodologiczne (Cook 2021a) Należy jednocześnie podkreślić, że dostępne wyniki wskazują głównie na stabilną kontrolę metaboliczną leczenia MET wykazaną w ocenie surogatowych punktów końcowych i nie dostarczają bezpośrednich, wiarygodnych dowodów na wpływ tego leczenia na twarde punkty końcowe, co stanowi ograniczenie dla pełnego wnioskowania.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania rejestracyjnego wskazuje na zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) u pacjentów z GLD i PLD (89,4% vs 85,4%), przy czym zdarzenia związane z leczeniem występowały częściej u pacjentów z GLD (48,5% vs 19,5%), natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) związane z leczeniem odnotowano wyłącznie u pacjentów z GLD (4,5%). Żaden z 4 raportowanych zgonów nie został uznany za związany z leczeniem MET. Najczęściej występujące AEs związane z leczeniem obejmowały: w grupie z GLD – zmniejszenie masy ciała, hipoglikemię, spadek apetytu, zmęczenie i wystąpienie przeciwciał neutralizujących, natomiast w grupie z PLD – hipoglikemia i zmęczenie.

W ramach oceny ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie MET w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość ICUR z perspektywy NFZ wyniósł ok. 4,57 mln PLN/QALY i znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności. Natomiast wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego zarówno w I, jak i II roku refundacji.

Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na wiele niespójności, nieprecyzyjnych sformułowań oraz niejednorodnych zapisów pomiędzy różnymi częściami programu lekowego. Modyfikacja powyższych elementów wydaje się niezbędna do zapewnienia prawidłowych warunków realizacji programu lekowego.

Pomimo wykazania korzyści klinicznych terapii metreleptyną w zakresie kontroli metabolicznej, pełne wnioskowanie porównawcze względem BSC obarczone jest niepewnością ze względu na charakter dostępnych danych (analiza retrospektywna, ograniczenia metodologiczne, niejawne dane). Uwzględniając powyższe ograniczenia, jednoznaczny brak opłacalności kosztowej terapii wnioskowanej względem BSC oraz znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego, jak również zastrzeżenia do zapisów wnioskowanego programu lekowego, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Myalepta.

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001428; cena zbytu netto:
- Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,8 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001404; cena zbytu netto:
- Myalepta (metreleptyna), Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 11,3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001398; cena zbytu netto:

w nowym programie lekowym „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)".

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

**Problem zdrowotny**

Lipodystrofia (ICD-10: E88.1) 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. Lipodystrofia może być genetycznie uwarunkowana (wrodzona), jak i nabyta. Zespoły lipodystrofii są zróżnicowane, a rozpoznania choroby dokonuje się na podstawie fenotypu klinicznego, uzupełnionego w uzasadnionych przypadkach badaniami genetycznymi.

Ogólne rozpowszechnienie choroby szacuje się na 2,63 przypadków na milion urodzeń (odpowiednio 0,96 i 1,67 przypadków na milion dla lipodystrofii uogólnionej oraz częściowej). W opinii ankietowanego przez Agencję Eksperta szacowana populacja polska to ok. 5 przypadków GLD i 80 przypadków PLD.

**Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał terapię wspomagającą (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).

W opinii analityków Agencji wybór komparatorów jest zasadny, ale niepełny – wśród leków hipoglikemizujących wymienionych w ramach BSC pominięto możliwość stosowania agonistów receptora GLP-1 i inhibitorów SGLT2 (refundowanych obecnie w leczeniu cukrzycy).

**Opis wnioskowanego świadczenia**

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. Badania przeprowadzono wyłącznie w odniesieniu do działania metabolicznego metreleptyny. Nie przewiduje się żadnego oddziaływania na rozmieszczenie tłuszczu podskórnego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Myalepta jest wskazany do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u 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; ORAZ 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, natomiast jest ono zawężone kryteriami kwalifikacji do PL m.in. definicja kontroli metabolicznej (z odniesieniem do poziomu hemoglobiny glikowanej, stężenia insuliny, stężenia trójglicerydów), jak również określonym poziomem leptyny w surowicy krwi w zależności od wieku oraz płci.

Zgodnie z ChPL, zalecaną dobową dawkę metreleptyny we wstrzyknięciu podskórnym ustala się na podstawie masy ciała. Na podstawie odpowiedzi klinicznej (np. niewłaściwego wyrównania metabolicznego) lub innych wskazań (np. problemów z tolerancją, nadmierną utratą masy ciała, zwłaszcza u dzieci i młodzieży) dawka może zostać zmniejszona lub zwiększona do dawki maksymalnej.

Według zapisów ChPL, nieprzestrzeganie schematu dawkowania lub nagłe przerwanie stosowania produktu leczniczego Myalepta może skutkować nasileniem hipertriglicerydemii i wystąpieniem powiązanego zapalenia trzustki, w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia z jakiegokolwiek powodu, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w połączeniu ze stosowaniem diety niskotłuszczowej.

**Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

Analiza kliniczna wnioskodawcy opiera się głównie na wynikach: jednoramiennego badania rejestracyjnego NIH 991265/20010769 (oceniające stosowanie MET+BSC u pacjentów z lipodystrofią uogólnioną oraz częściową), jak również retrospektywnej analizie porównawczej Cook 2021a (porównujące dane dla kohorty pacjentów leczonych MET±BSC z badania rejestracyjnego i NCT01778556 z kohortą pacjentów nieleczonych MET z badania naturalnego przebiegu lipodystrofii Akinci 2019). Ponadto, wnioskodawca przedstawił [redacted] Uwzględniono również badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) – Mosbah 2022.

*Skuteczność*

MET+BSC – jednoramienne badanie rejestracyjne NIH 991265/20010769

W badaniu rejestracyjnym największą i najbardziej spójną poprawę parametrów metabolicznych odnotowano u chorych na lipodystrofią uogólnioną (GLD). Po 12 mies./LOCF[1] wykazano IS zmianę względem wartości początkowych w zakresie surogatowych punktów końcowych m.in.: stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenia glukozy na czczo (FPG), trójglicerydów (TG) na czczo, parametrów funkcjonowania wątroby tj. aminotransferazy alaninowej (ALAT), objętości wątroby. Odnotowano również zmniejszenie stężenia cholesterolu, doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) i insuliny na czczo (brak informacji o IS różnic). Wśród populacji GLD przerwanie stosowania insuliny, doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz leków hipolipemizujących odnotowano odpowiednio u 41,0%, 21,9% oraz 23,5% pacjentów. Obecność przeciwciał anty-MET stwierdzono u 96,0% pacjentów, natomiast przeciwciała neutralizujące wystąpiły 50,0% pacjentów.

Wyniki badania rejestracyjnego dla populacji z lipodystrofią częściową (PLD) wskazują na mniejszy efekt wynikający ze stosowania MET niż dla populacji GLD. W 12. mies./LOCF[1] wykazano IS zmniejszenie stężenia HbA1c względem wartości początkowych wyłącznie w populacji FAS[2]. Nie wykazano natomiast IS różnic w zakresie TG oraz FPG. Ewentualne korzyści w zakresie parametrów metabolicznych były większe (większa różnica względem wartości początkowych lub uzyskanie IS różnic) w podgrupach pacjentów z PLD z cięższymi zaburzeniami metabolicznymi (tj. 1 PLD – HbA1c ≥ 6,5% lub TG ≥ 5,65 mmol/l [500 mg/dl]; 2 PLD – HbA1c ≥ 8% lub TG ≥ 5,65 mmol/l [500 mg/dl]) niż w populacji PLD ogółem.

W populacji z PLD stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz leków obniżających stężenie lipidów przerwał 1 pacjent, odpowiednio spośród 28 (3,6%) i 34 pacjentów (2,9%), natomiast żaden pacjent nie przerwał insulinoterapii. W populacji PLD obecność przeciwciał anty-MET stwierdzono u 93,5% pacjentów, a przeciwciała neutralizujące wystąpiły u 29,0% pacjentów.

MET±BSC vs BSC – retrospektywna analiza porównawcza Cook 2021a,

W badaniu Cook 2021a nie wykazano IS różnicy w czasie do wystąpienia zgonu między kohortami pacjentów leczonych i nieleczonych MET, zarówno w populacji ogólnej oraz w populacji GLD. Po dostosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a względem wielu zmiennych (rodzaju lipodystrofii, wieku, stężenia TG, podwyższonego stężenia HbA1c, wystąpienia ≥1 epizodu zapalenia trzustki oraz obecności nieprawidłowości dotyczących serca lub nerek) wykazano IS różnice pomiędzy kohortami w zakresie ryzyka zgonu (HR=0,348; 95%CI: 0,134; 0,900; p=0,029) wyłącznie w populacji ogólnej (brak IS różnic w populacji GLD). Należy jednak z ostrożnością podchodzić do interpretacji tych danych ze względu na m.in. na retrospektywny charakter analizy oraz jej ograniczenia metodologiczne.

*Bezpieczeństwo*

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono dane długoterminowe – w jednoramiennym badaniu rejestracyjnym średnia ogólna ekspozycja na lek u pacjentów z GLD trwała 62,5 miesiąca, natomiast z PLD 48,1 miesiąca. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs) była podobna u pacjentów z GLD i PLD (89,4% vs 85,4%), przy czym TEAEs związane z leczeniem występowały częściej u pacjentów z GLD (48,5% vs 19,5%). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

[1]zastosowanie przeniesienia wartość z ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*)
[2]wszyscy włączeni do badania pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę metreleptyny

związane z leczeniem odnotowano wyłącznie u pacjentów z GLD (4,5%). Żaden z 4 zgłoszonych zgonów (3 w grupie z GLD, 1 w grupie z PLD) nie został uznany za związany z leczeniem metreleptyną.

Najczęściej występujące AEs związane z leczeniem w grupie z GLD obejmowały: zmniejszenie masy ciała (22,7%), hipoglikemię (12,1%), spadek apetytu, zmęczenie i wystąpienie przeciwciał neutralizujących (po 6,1%). W grupie z PLD jedynymi AEs związanymi z leczeniem występującymi u >5% pacjentów były hipoglikemia i zmęczenie (po 9,7%). Spośród raportowanych SAEs, za związane z leczeniem uznano trzy pojedyncze przypadki występujące wyłącznie w grupie z GLD dot. nadciśnienia, niewydolności oddechowej oraz wystąpienia chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ALCL).

*Efektywność praktyczna*

Wyniki badania RWE Mosbah 2022 wskazują, że zastosowanie metreleptyny poprawia parametry metaboliczne (HBA1c, stężenie TG, parametry wątrobowe) u pacjentów z GLD, natomiast u pacjentów z PLD zmiany były niejednorodne (przejściowe zmniejszenie stężenie TG, nieutrzymujące się w czasie). Dane z długoterminowej obserwacji (11 lat) wskazują na wystąpienie 4 zgonów (z powodu: 2 – zdarzeń sercowo-naczyniowych, 1 – niewydolności wątroby, 1 – przerzutowego raka trzustki), które nie zostały uznane za związane z leczeniem metreleptyną. Ponadto, odnotowano 1 przypadek alergii skórnej skutkujący przerwaniem terapii oraz 1 przypadek wystąpienia przeciwciał neutralizujących po 45 miesiącach leczenia (z towarzyszącym pogorszeniem kontroli metabolicznej).

*Ograniczenia*

Kluczowe ograniczenia obejmują: brak RCTs umożliwiających bezpośrednie porównanie MET z BSC; dostępność badań jednoramiennych oraz analiz porównawczych o ograniczonej wiarygodności (analiza retrospektywna z ograniczeniami metodologicznymi, ); ocena skuteczności możliwa w oparciu głównie o surogatowe punkty końcowe (parametry kontroli metabolicznej); stosunkowo krótki okres obserwacji w jednoramiennym badaniu rejestracyjnym (przy docelowej konieczności przewlekłego leczenia).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione analizie weryfikacyjnej (AWA).

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

**Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim (100 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, wspólnej (NFZ+pacjent) oraz społecznej (NFZ+opiekunowie chorych).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie metreleptyny w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ/wspólnej wyniósł ok. 4,57 mln PLN/QALY, natomiast z perspektywy społecznej wyniósł ok. 3,04 mln PLN/QALY. Oszacowane wartości ICUR znajdują się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowana przez wnioskodawcę progowa ceny zbytu netto (CZN) dla leku Myalepta dla prezentacji 3 mg, 5,8 mg i 11,3 mg, z perspektywy NFZ wyniosła odpowiednio: ; jest od wnioskowanej CZN.

*Ograniczenia*

Jako główne ograniczenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy należy wskazać: brak spójności w wyborze danych klinicznych wykorzystanych do oszacowania skuteczności metreleptyny (potencjalnie może prowadzić do przeszacowania wpływu leczenia na kontrolę glikemii i stężenie trójglicerydów, szczególnie w populacji z PLD); modelowanie długoterminowych efektów metreleptyny wyłącznie na podstawie parametrów pośrednich i założeniu o ich przełożeniu na twarde punkty końcowe (tj. powikłania narządowe, śmiertelność) przy braku bezpośrednich dowodów potwierdzających taką zależność oraz jej potencjalną siłę; brak bezpośrednich danych dotyczących użyteczności i jakości życia chorych z lipodystrofią i wykorzystanie parametrów pochodzących głównie z modeli dla cukrzycy i jej powikłań.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.)**

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Myalepta (metreleptyna) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- ok. 28,23 mln PLN [redacted] w I roku refundacji,
- ok. 30,55 mln PLN [redacted] w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Myalepta w wariancie podstawowym wynosi [redacted] odpowiednio w I i II roku.

*Ograniczenia*

Kluczowym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca oszacowań liczebności populacji docelowej oraz udziałów rynkowych wnioskowanej technologii w scenariuszu nowym (oparte głównie na podstawie [redacted]). Należy zwrócić uwagę, że alternatywne założenia dotyczące [redacted] miały istotny wpływ na wyniki dot. wydatków płatnika publicznego (przy braku zmiany wnioskowania z analizy podstawowej).

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**Uwagi do programu lekowego**

Analitycy Agencji zwrócili uwagę, że proponowany PL zawiera wiele niespójności z zapisami ChPL, nieprecyzyjnych sformułowań oraz niejednorodnych zapisów pomiędzy różnymi częściami programu.

W ramach niepełnej zgodności z ChPL należy podkreślić m.in. brak uwzględnienia w ramach kryteriów wyłączenia z programu podkryterium braku uzyskania minimalnej odpowiedzi klinicznej na leczenie odnoszącego się do stężenia insuliny (kryteria włączenia w zakresie braku kontroli metabolicznej obejmują stężenie insuliny, a ChPL w ramach minimalnej odpowiedzi klinicznej odnosi się do zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę o co najmniej 25%); założenie pierwszej oceny skuteczności po 12 mies. terapii (ChPL wskazuje na konieczność oceny odpowiedzi klinicznej już po 6 mies. leczenia).

Należy podkreślić niejednoznaczność zapisów w ramach kryteriów kwalifikacji dot. *„stosowania leków hipoglikemizujących oraz hipolipemizujących wraz z odpowiednią dietą nie osiągnięto odpowiedniej kontroli metabolicznej”*, gdzie nie sprecyzowano minimalnego czasu trwania, rodzaju i liczby wcześniejszych terapii, co może skutkować niejednorodnym podejściem w zakresie kwalifikacji.

Ponadto, należy zwrócić uwagę na niespójności zapisów pomiędzy różnymi częściami programu lekowego – weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się po 12 mies., a następnie co 6 mies., natomiast kryterium wyłączenia z PL z powodu braku uzyskania minimalnej odpowiedzi klinicznej na leczenie odnosi się wyłącznie do oceny po 12 mies., bez uwzględnienia kolejnych (co 6-mies.) punktów czasowych. Powyższe skutkuje brakiem możliwości wyłączenia na kolejnych etapach oceny skuteczności.

Pozostałe uwagi do programu lekowego przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej (AWA).

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

**Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

*Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono dwa dokumenty wytycznych klinicznych – międzynarodowe (PES 2016) oraz francuskie (PRISIS 2022, ukierunkowane wyłącznie na rodzinną lipodystrofię częściową typu 2).

Obecnie dostępne terapie jedynie zapobiegają lub łagodzą objawy i choroby współistniejące z zespołami lipodystrofii. Leczenie lipodystrofii koncentruje się na kontroli powikłań metabolicznych, bez możliwości odtworzenia utraconej tkanki tłuszczowej. Jako podstawę leczenia wskazano dietę, modyfikację stylu życia oraz aktywność fizyczną. Farmakoterapia ukierunkowana jest głównie na leczenie powikłań tj. cukrzycy (metformina – lek pierwszego wyboru; insulina), dyslipidemii (statyny, fibraty), czy nadciśnienia (inhibitory konwertazy angiotensy, blokery receptora angiotensyny). Ponadto, wytyczne PRISIS 2022 wskazują, że analogi GLP-1 mają korzystny wpływ na kontrolę poziomu glukozy u niektórych pacjentów z FPLD2.

W obu dokumentach wytycznych wymieniono metreleptynę jako opcję leczenia u wybranych pacjentów z lipodystrofią. W wytycznych międzynarodowych PEG 2016 wskazano, że jest to lek pierwszego rzutu w leczeniu lipodystrofii uogólnionej, a stosowanie metreleptyny można rozważyć u pacjentów z częściową lipodystrofią z hipoleptemią i silnymi zaburzeniami metabolicznymi. Podkreślono również konieczność indywidualnej oceny korzyści i ryzyka stosowania metreleptyny w ciąży.

*Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dla metreleptyny pozytywne warunkowo: kanadyjską CDA-MC 2024, brytyjską NICE 2021 oraz francuską HAS 2019, jak również niemiecką ocenę G-Ba 2019 (niekwantyfikowalna dodatkowa korzyść kliniczna). Wnioskodawca dodatkowo uwzględnił 2 rekomendacje pozytywne warunkowo – szkocką (SMC 2023) oraz niderlandzką (ZIN 2022).

W rekomendacjach podkreślano niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną oraz poprawę kontroli metabolicznej po zastosowaniu MET. Warunki rekomendacji dotyczyły m.in. obniżenia ceny, zawężenie populacji wg kryteriów laboratoryjnych, czy monitorowania nowych dowodów dot. skuteczności. Jako główne ograniczenia wskazano niską jakość dowodów, brak danych długoterminowych, brak udowodnionego wpływu na twarde punktu końcowe i niepewność wnioskowania o efektywności kosztowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Myalepta (metreleptyna) jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA na 30 wskazanych, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

**Komentarz Agencji do dodatkowego zapytania Ministerstwa Zdrowia**

W ramach zlecenia MZ zwrócono się z dodatkową prośbą o stanowisko w sprawie zmiany kryteriów kwalifikacji pacjentów z częściową lipodystrofią w związku z rozbieżnościami kryteriów względem wytycznych klinicznych z 2016 r. Proponowane w ramach programu lekowego kryteria kwalifikacji dot. braku kontroli metabolicznej obejmują odniesienie m.in. stężenia trójglicerydów na czczo >200 mg/dl (2,26 mmol/dl). Międzynarodowe wytyczne PES 2016 wskazują, że 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), przy czym nie precyzują czy wartość liczbowa progu dla trójglicerydów dotyczy badania na czczo czy po posiłku. Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego obejmowały występowanie co najmniej 1 zaburzenia metabolicznego w tym m.in. stężenie triglicerydów na czczo >200 mg/dl (>2,26 mmol/l) lub >500 mg/dl (>5,65 mmol/l) po posiłku (jeżeli badanie na czczo nie jest wskazane ze względów klinicznych). Jednocześnie ankietowany przez Agencję Ekspert wskazał, że „*najbardziej przekonujące dane o skuteczności dotyczą TG ≥500 mg/dl*", natomiast nie doprecyzowano czy wskazany próg dotyczy badania na czczo czy po posiłku.

W związku z powyższym, można rozważyć uspójnienie zapisów PL z kryterium kwalifikacji do badania, tj. stężenie trójglicerydów na czczo >200 mg/dl (2,26 mmol/dl) lub >500 mg/dl (>5,65 mmol/l) po posiłku.

**Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.06.2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.328.2026.17.DGO, PLR.4500.329.2026.17.DGO, PLR.4500.330.2026.17.DGO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Myalepta (metreleptyna) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)" na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 152/2026.

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2026.
2. 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.