Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2026 z dnia 19 października 2026 roku w sprawie oceny leku Myalepta (metreleptinum) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *Myalepta (metreleptinum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001428,*
- *Myalepta (metreleptinum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5,8 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001404,*
- *Myalepta (metreleptinum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 11,3 mg, 30 fiol., GTIN: 05397203001398,*

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD 10: E88.1)”.

Uzasadnienie

<u>Problem decyzyjny</u>

Stanowisko dotyczy zasadności 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 do wskazania rejestracyjnego: Myalepta jest zarejestrowana w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u pacjentów z lipodystrofią (LD):

1. *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,*
2. *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.

Lipodystrofia (rozpowszechnienie choroby szacowane na 2,63 przypadków na milion) 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.

Metreleptyna (MET) 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.

Jako technologię alternatywną należy uznać 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 oraz agonisci receptora GLP-1 i inhibitory SGLT2.

<u>Dowody naukowe</u>

Nie odnaleziono badań z randomizacją. Podstawę oceny skuteczności metreleptyny 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 badaniu tym 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.
W badaniu NIH 991265/20010769 w populacji PLD w 12. mies./ w populacji FAS wykazano zmniejszenie stężenia HbA1c [MC=-0,6±1,21%; p=0,005]. Nie wykazano natomiast IS zmian stężenia HbA1c w populacji CFAS, a także triglicerydów ani FPG w populacjach FAS i CFAS. 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/ w populacji FAS [MC=-1,8 mmol/l; p=0,023]. W podgrupie 2 PLD w 12. mies./ 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%).

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%). 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.

Wytyczne kliniczne

Wytyczne międzynarodowe (PES 2026) odnoszą się do postępowania w różnych lipodystrofiach, natomiast dokument francuski (PRISIS) jest dedykowany rodzinnej lipodystrofii częściowej typu 2. Wspólne stanowisko obu wytycznych obejmuje wskazanie diety, modyfikacji stylu życia oraz aktywności fizycznej jako podstawy leczenia. 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. 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.

<u>Problem ekonomiczny</u>

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Objęcie refundacją leku Myalepta 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).

Rekomendacje refundacyjne

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).

<u>Główne argumenty decyzji</u>

- *Niska jakość dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa (szczególnie w zakresie długoterminowym).*
- *Wysokie koszty dla płatnika publicznego.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTAP.4131.9.2026 „Wniosek o objęcie refundacją leku Myalepta (metreleptyna) w ramach programu lekowego: »Leczenie pacjentów z lipodystrofią (ICD-10: E88.1)«”; data ukończenia: 7 października 2026.

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), art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Exceed Orphan sp. z o. o.*