



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: METRELEPTINUM

INDICAȚIE: Adjuvant pe lângă regimul alimentar ca terapie de substituție pentru tratamentul complicațiilor cauzate de deficitul de leptină la pacienții cu lipodistrofie (LD) parțială familială diagnosticată sau LD parțială dobândită (sindrom Barraquer-Simons), la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, la care tratamentele standard au eșuat în atingerea controlului metabolic adecvat

Data depunerii dosarului

22.01.2021

Număr dosar

1742

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Metreleptinum

1.2. DC: Myalepta 3 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Myalepta 5,8 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Myalepta 11,3 mg pulbere pentru soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: A16AA07

1.4. Data eliberării APP: 30.07.2018

1.5. Deținătorul APP: Amryt Pharmaceuticals DAC, Irlanda

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Pulbere pentru soluție injectabilă
Concentrația	3mg ; 5,8 mg ; 11,3 mg
Calea de administrare	Administrare subcutanată
Mărimea ambalajului	Myalepta 3 mg - cutie cu 1 flacon sau 30 de flacoane din sticlă de tip I (3 ml) cu dop din cauciuc clorobutilic și un sigiliu din aluminiu/capac fără filet detașabil din plastic de culoare roșie Myalepta 5,8 mg - cutie cu 1 flacon sau 30 de flacoane din sticlă de tip I (3 ml) cu dop din cauciuc clorobutilic și un sigiliu din aluminiu/capac fără filet detașabil din plastic de culoare roșie Myalepta 11,3 mg - cutie cu 1 flacon sau 30 de flacoane din sticlă de tip I (5 ml) cu dop din cauciuc clorobutilic și un sigiliu din aluminiu/capac fără filet detașabil din plastic de culoare roșie

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din 24 iunie 2020

Prețul cu amănuntul pe ambalaj :	1 fiolă	30 fiole
Myalepta 3 mg	2.469,94 RON	72.046,21 RON
Myalepta 5,8 mg	4.869,22 RON	144.021,61 RON
Myalepta 11,3 mg	9.667,59 RON	287.972,32 RON

Prețul cu amănuntul pe unitate terapeutică :	1 fiolă
Myalepta 3 mg	2.469,94 RON
Myalepta 5,8 mg	4.869,22 RON
Myalepta 11,3 mg	9.667,59 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Myalepta :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Myalepta este indicat ca adjuvant, pe lângă regimul alimentar, ca terapie de substituție pentru tratamentul complicațiilor cauzate de deficitul de leptină la pacienții cu lipodistrofie (LD) cu LD parțială familială diagnosticată sau LD parțială dobândită (sindrom Barraquer-Simons), la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste la care tratamentele standard au eșuat în atingerea controlului metabolic adecvat.	Doza zilnică recomandată de metreleptină se stabilește în funcție de greutatea corporală, după cum se indică în Tabelul 1. Pentru a exista siguranța că pacienții și persoanele care au grijă de pacienți înțeleg doza corectă care trebuie injectată, medicul prescriptor trebuie să prescrie doza adecvată atât în miligrame, cât și ca volum în mililitri. Pentru a evita erorile de medicație, inclusiv supradozajul, trebuie respectate notele de orientare din RCP cu privire la calcularea și ajustarea dozei. În timpul utilizării Myalepta se recomandă o evaluare a tehnicii de autoadministrare a pacientului o dată la 6 luni. La calcularea dozei trebuie să se utilizeze întotdeauna greutatea corporală efectivă la inițierea tratamentului. necesita creșterea dozei pe kg, mai ales când ajung la pubertate. Poate fi observată o creștere a incidenței valorilor anormale ale TG și HbA1c,	Tratament cronic.

Tabelul 1. Doza recomandată de metreleptină

Greutatea la momentul inițial	Doza inițială zilnică (volum injectabil)	Ajustări ale dozei (volumul injecției)	Doza zilnică maximă (volumul injecției)
Pacienți de sex masculin și feminin ≤40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
Pacienți de sex masculin >40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) până la 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Pacienți de sex feminin >40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) până la 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu metreleptină nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. În general, alegerea și modificarea dozei la un pacient vârstnic trebuie să se facă cu prudență, cu toate că nu se recomandă o anumită ajustare a dozei.

Insuficiență renală și hepatică

Metreleptina nu a fost studiată la pacienți cu afectare a funcției renale sau hepatice. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea metreleptinei la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 2 ani cu LD generalizată și la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 ani cu LD parțială nu au fost stabilite. Sunt disponibile date foarte limitate la copii, mai ales la cei cu vârsta sub 6 ani cu LD generalizată.

2. SINDROAMELE LIPODISTROFICE - GENERALITĂȚI. LIPODISTROFIA (LD) PARȚIALĂ FAMILIALĂ DIAGNOSTICATĂ SAU LD PARȚIALĂ DOBÂNDITĂ (SINDROMUL BARRAQUER – SIMONS)

2.1. SINDROAMELE LIPODISTROFICE – GENERALITĂȚI

Lipodistrofia reprezintă un grup rar de sindroame caracterizate prin pierderea parțială sau completă, sau absența țesutului adipos subcutanat. În lipsa țesutului adipos suficient sunt perturbate reglarea consumului și stocarea energiei de către organism. Acest lucru duce la acumularea anormală de lipide în ficat și mușchi. Anomaliile metabolice însoțesc adesea lipodistrofia, incluzând: rezistența la insulină având ca și consecințe hiperinsulinemia și diabetul; steatoza hepatică sau steatohepatita, precum și dislipidemia cu hipertrigliceridemie severă. Lipsa asociată a leptinei, în special la persoanele cu lipodistrofie generalizată, contribuie la apariția simptomelor, precum hiperfagia. Hiperfagia, durerea musculară și disfuncția aparatului reproductiv feminin au un efect semnificativ asupra calității vieții. Lipodistrofia este adesea diagnosticată tardiv pe parcursul bolii, sau rămâne nediagnosticată.

Lipodistrofia este, în general, clasificată în funcție de amploarea sau tiparul pierderii de lipide (generalizată sau parțială) și dacă boala este congenitală sau dobândită. Există 4 subtipuri majore: lipodistrofie generalizată congenitală (moștenită) și dobândită și lipodistrofie parțială familială (moștenită) și dobândită.

2.2. LIPODISTROFIA PARȚIALĂ FAMILIALĂ DIAGNOSTICATĂ (FPLD)

FPLD este o afecțiune heterogenă din punct de vedere clinic și genetic, reprezentând un grup de boli autozomal dominante caracterizate prin pierderea selectivă a țesutului adipos subcutanat în diferite regiuni ale corpului, variind de la arii de dimensiuni mici pe anumite segmente ale corpului, până la absența țesutului adipos subcutanat pe toată suprafața corpului. Pacienții prezintă un aspect normal la naștere și în perioada copilăriei în ceea ce privește distribuția lipidelor, însă dezvoltă modificări clinice în apropierea pubertății. Drept consecință a adipogenezei imperfecte, în perioada adolescenței sau la maturitate apar progresiv complicații metabolice precum:

rezistența la insulină, diabetul zaharat, steatoza hepatică, acanthosis nigricans, hipertensiune și ateroscleroză prematură cu risc crescut de afecțiuni cardiovasculare coronariene. Unele femei pot prezenta caracteristici ale sindromului ovarelor polichistice, cum ar fi: hirsutism, oligomenoree, ovare polichistice și infertilitate. Pacienții sunt, de obicei, predispuși la boli cardiovasculare precoc. Alte manifestări pot include complicații ale diabetului, pancreatită acută recurentă și steatohepatită sau ciroză.

Lipodistrofia familială parțială de tip 3 este frecvent asociată cu hipertensiune severă. Alte mutații ale acestei gene pot duce la lipodistrofii atipice, mai frecvent asociate cu alte fenotipuri laminopatie (distrofii musculare și/sau cardiace, îmbătrânire accelerată), cum ar fi laminopatia lipodistrofică severă codominantă autozomală. Alte gene asociate cu variante genetice mai rare ale FPLD includ: PPARG (3p25; FPLD3), AKT2 (19q13.1-q13.2), PLIN1 (15q26; FPLD4), CIDEC (3p25; FPLD5) și LIPE (19q13.1-q13.2; FPLD6).

FPLD1 este probabil de origine oligogenă sau poligenică, incluzând diferite subtipuri etiologice. Mulți pacienți cu un fenotip FPLD nu prezintă nicio variantă patogenă a acestor gene și, prin urmare, este necesară descoperirea altor gene cauzatoare ale bolii.

Din grupul lipodistrofiilor familiale, cea mai frecventă este lipodistrofia familială parțială tip 2, FPLD 2 (sindromul Dunnigan). În proporție de 85-90% FPLD 2 este cauzată de mutația în gena *LMNA* localizată pe cromozomul 1q21-22 care codifică laminele A și C, elementele componente ale laminei nucleare. Mutația presupune substituția unui aminoacid bazic (arginina) cu unul neutru (triptofan, glutamină, leucină), având ca și consecințe adipogeneza defectuoasă, lipotoxicitatea și apoptoza prematură a adipocitelor. Mutațiile în gena *LMNA* au o manifestare clinică heterogenă, inclusiv distrofii neuromusculare și cardiace, lipodistrofii și sindromul îmbătrânirii premature.

2.3. LD PARȚIALĂ DOBÂNDITĂ (SINDROMUL BARRAQUER – SIMONS)

Afecțiunea este predominantă în rândul femeilor, cu un raport femei/bărbați de 4:1.

Debutul apare de obicei în timpul copilăriei sau adolescenței, însă poate să apară și până în a patra sau a cincea decadă a vieții. Lipoatrofia progresează încet, începe la nivelul feței și apoi se extinde în jos spre gât, umeri, membrele superioare și/sau torace. Șoldurile, coapsele, părțile distale ale picioarelor și regiunile gluteale, inițial, au aspect normal, cu toate acestea, lipohipertrofia poate fi prezentă la pubertate, în special la femei. Glomerulonefrita mezangiocapilară este prezentă la o treime din pacienți și este asociată cu niveluri serice scăzute ale componentei C3 a complementului și prezenței factorului C3-nefritic. Deși există un risc crescut de rezistență la insulină și complicații metabolice (inclusiv dereglări menstruale, hirsutism, diabet zaharat, dislipidemie, hipertensiune arterială și steatoză hepatică), acestea sunt observate mai rar, comparativ cu alte tipuri de lipodistrofii. Ocazional, pot fi

asociate anomalii funcționale, inclusiv surditate senzorială, epilepsie, deficit intelectual, miopatie și modificări ale retinei.

Deși etiologia bolii este necunoscută, susceptibilitatea a fost legată de mutațiile heterozigote la nivelul genei LMNB2 (19p12.3), care codifică proteina din anvelopa nucleară a laminei B2. Cu toate acestea, această mutație este foarte inconstantă. Mai mult, apariția timpurie a bolii sugerează cauze genetice încă necunoscute, implicate probabil în imunitatea înăscută.

Natura cronic debilitantă și amenințătoare de viață a bolii

Boala este asociată cu tulburări hormonale și metabolice care conduc la apariția de comorbidități severe în funcție de gradul de diminuare al stratului lipidic, vârsta și sexul pacientului. Multe complicații ale lipodistrofiei sunt secundare masei adipoase deficitare, contribuind la depunerea ectopică a lipidelor în ficat, mușchi și la nivelul altor organe, cauzând astfel, apariția rezistenței la insulină. Rezistența la insulină determină apariția diabetului, hipertrigliceridemiei, sindromului ovarelor polichistice și a steatozei hepatice non-alcoolice.

Cauzele majore de mortalitate includ afecțiuni cardiovasculare (cardiomiopatie, infarct miocardic, aritmii), afecțiuni hepatice (insuficiență hepatică, hemoragii gastro-intestinale, carcinom hepatocelular), insuficiență renală, pancreatită acută și sepsis.

3. LOCUL ȘI ROLUL MYALEPTA ÎN TRATAMENTUL LD PARȚIALE FAMILIALE DIAGNOSTICATE ȘI AL SINDROMULUI BARRAQUER-SIMONS

Metreleptina este un analog recombinant al leptinei umane, ce imită efectele fiziologice ale acestui hormon prin legarea de receptorul leptinei umane ObR, pe care-l activează. Acest receptor aparține familiei de receptori de citokine din Clasa I, care semnalizează prin intermediul căii de transducție JAK/STAT.

Au fost studiate numai efectele metabolice ale metreleptinei. Nu se anticipează efecte asupra distribuției lipidelor subcutanate.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu metreleptină au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic deschis, cu un singur grup de tratament, *studiul NIH 991265/20010769* efectuat la pacienți cu LD congenitală sau dobândită sau cu LD parțială familială sau dobândită. Pacienții au fost eligibili pentru includere dacă aveau vârsta > 6 ani, o concentrație plasmatică a leptinei < 12 ng/ml și prezentau cel puțin 1 dintre următoarele 3 anomalii metabolice:

- Prezența diabetului zaharat sau
- Concentrația plasmatică de insulină în condiții de repaus alimentar >30 μ U/ml sau
- Concentrația plasmatică de trigliceride în condiții de repaus alimentar >2,26 mmol/l sau concentrații crescute de trigliceride postprandial >5,65 mmol/l

Criteriile finale co-principale de evaluare a eficacității în acest studiu au fost definite astfel:

- Modificarea efectivă față de momentul inițial a valorii HbA1c în luna 12 și

- Modificarea procentuală față de momentul inițial a valorii serice a TG în condiții de repaus alimentar în luna 12
- Studiul NIH 991265/20010769 s-a desfășurat de-a lungul unei perioade de 14 ani, evaluările principale de eficacitate având loc atât la pacienții cu LD generalizată, cât și la cei cu LD parțială, după 12 luni de tratament. Pe parcursul studiului NIH au fost explorate mai multe scheme de administrare, care au dus la dozele recomandate din RCP.

Schemele de administrare concomitentă a medicamentelor antidiabetice și hipolipemiante nu au fost menținute constante pe parcursul studiului, însă analizele nu au evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea între pacienții ale căror tratamente antidiabetice sau hipolipemiante nu au suferit modificări în sens crescător sau adăugiri și populația globală a studiului.

LD parțială

A fost analizată o subgrupă de pacienți cu LD parțială cu valoarea TG $\geq 5,65$ mmol/l și/sau valoarea HbA1c $\geq 6,5\%$ la momentul inițial. Dintre cei 31 pacienți evaluați din subgrupa cu LD parțială, 27 (87%) aveau LD parțială familială și 4 (13%) aveau LD parțială dobândită. În mod global, 30 (97%) pacienți au fost de sex feminin, 26 (84%) caucazieni, 2 (7%) hispanici și 0 de rasă negroidă. Vârsta medie la momentul inițial a fost 38 ani (interval: 15-64 ani), 5 (16%) pacienți având sub 18 ani. Concentrația plasmatică mediană de leptină în condiții de repaus alimentar la momentul inițial a fost de 5,9 ng/ml (1,6-16,9), determinată prin metoda de testare LINCO RIA.

Durata mediană a tratamentului cu metreleptină a fost 2,4 ani (interval: 6,7 luni-14,0 ani). Medicamentul a fost administrat subcutanat o dată pe zi sau de două ori pe zi (în două doze egale). Doza zilnică medie ponderată (adică doza medie luând în considerare durata tratamentului cu doze diferite) pentru toți cei 31 pacienți cu greutatea corporală inițială de peste 40 kg a fost de 7,0 mg în primul an de tratament și de 8,4 mg pe întreaga perioadă a studiului.

Tabel 1. Rezultatele principale în cadrul studiului (NIH 991265/20010769) efectuat la pacienți evaluabili din subgrupa cu LD parțială tratați cu metreleptină la 12 luni

Parametru	n	Momentul inițial	Modificare față de momentul inițial în luna 12
HbA1c (%)	27		
Medie (DS)		8,8 (1,91)	-0,9 (1,23)
P			<0,001
TG în condiții de repaus alimentar (mmol/l)	27		
Medie (DS)		15,7 (26,42)	-37,4% (30,81)
P			0,001

La 15 pacienți din subgrupa cu LD parțială care aveau valoarea TG inițială 5,65 mmol/l sau peste și date disponibile în luna 12, valoarea medie (AS) a trigliceridelor la momentul inițial a fost 27,6 mmol/l (32,88), iar scăderea procentuală medie a valorii TG în luna 12 a fost de 53,7%.

La 18 pacienți din subgrupa cu LD parțială care aveau valoarea HbA1c inițială 8% sau peste și date disponibile în luna 12, valoarea HbA1c medie (AS) la momentul inițial a fost 9,9% (1,59), iar scăderea medie a valorii HbA1c în luna 12 a fost de 1,3%.

Copii și adolescenți

La cei 4 pacienți din subgrupa cu LD parțială cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani, modificarea medie a valorii HbA1c până în luna 12/LOCF a fost de -0,7%, iar a valorii TG a fost de -55,1%.

Agenția Europeană a Medicamentelor a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Myalepta la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul lipodistrofiei.

Studiul descriptiv FHA 101

Acest studiu deschis, non-comparativ a fost realizat în perioada martie 2009 - noiembrie 2016 în 6 clinici din SUA și a evaluat efectul tratamentului cu metreleptină la pacienții cu vârsta mai mare de 5 ani, având diagnosticul clinic de lipodistrofie asociat cu diabet zaharat de tip II sau hipertrigliceridemie (concentrația plasmatică de trigliceride în condiții de repaus alimentar >200 mg/dl; 2,26 mmol/L). Nu a fost necesară includerea în studiu a pacienților cu nivel scăzut de leptină. Doza de metreleptină a fost de 0,02 mg/kg/zi în prima săptămână de tratament, iar, ulterior de 0,04 mg/kg/zi (până la o valoare de 0,24 mg/kg/zi).

Principalele criterii de evaluare au fost similare cu cele din studiul pivot NIH 991265/20010769.

În studiu au fost incluși 41 de pacienți (9 cu LG și 32 cu LP).

Nivelele inițiale de leptină au fost raportate numai pentru 23 de pacienți: 0,7 ng / mL la pacienți cu LG (n = 3), 15,9 (± 11,11) ng/mL la pacienții cu LP (n = 20) și 6,6 ng / mL (± 2,81) ng / mL în subgrupul LP (n = 7). Istoricul medical a fost colectat doar pentru 27 din 42 pacienți incluși.

Douăzeci și patru de pacienți (n = 24) au întrerupt tratamentul prematur înainte de sfârșitul studiului.

Populația analizată este cea a pacienților care au primit cel puțin o doză de tratament și pentru care unul din parametrii de eficacitate a fost măsurat la includere și pentru care s-a efectuat cel puțin o analiză post-includere.

În grupul pacienților cu LG, variațiile nivelelor HbA1c raportate pentru 5 pacienți (-1,2 [-4,3; 2,0]) și ale trigliceridelor în repaus alimentar raportate pentru 5 pacienți, (-26,9 [-124,1; 70,4]) nu au fost semnificative. În mod similar, în grupul de pacienți cu LP (n = 26) și subgrupul de pacienți cu LP parțială cu HbA1c ≥ 6,5% și /sau trigliceride

în repaus alimentar $\geq 5,65$ mmol/L ($n = 7$), modificările HbA1c și trigliceridele în repaus alimentar nu au fost semnificative. Dozele tratamentelor concomitente anti-diabetice și hipolipemiante nu s-au modificat, sau au fost

reduse în timpul urmăririi de 12 luni la 2 din cei 9 pacienți cu LG și 18 pacienți din cei 29 de pacienți cu LP. Variațiile glico-lipidice nu au fost semnificative la acești pacienți.

Date obținute din cele 2 studii clinice

Profilul de siguranță a fost stabilit conform datelor din două studii clinice deschise, studii non-comparative care au inclus pacienți cu una dintre cele 4 forme de LD: studiul (991265/20010769) inițiat de NIH ($n = 107$) și studiul FA 101 inițiat în SUA ($n = 41$). Un total de 148 de pacienți au primit cel puțin o doză de metreleptină. 106 pacienți din studiul NIH au primit cel puțin 6 luni de tratament; 93 de pacienți (87%) au fost tratați cel puțin un an; 77 pacienți (72%) cel puțin 2 ani și 58 pacienți (54%) cel puțin 3 ani. 30 de pacienți (28%) au fost tratați mai mult de 6 ani cu metreleptină și 13 pacienți (12%) mai mult de 10 ani. Durata medie a expunerii la metreleptină este de 62,5 luni la doza medie de 5 mg /zi în grupul LG și 48 de luni la o doză medie de 8,4 mg/zi în grupul LP.

În studiul FHA 101, 35 din 40 de pacienți (88%) au primit cel puțin 6 luni de tratament; 28 de pacienți (70%) au fost tratați mai mult de 1 an, 18 pacienți (45%) mai mult de 2 ani și 14 pacienți (35%) mai mult de 3 ani. Patru pacienți (10%) au fost tratați mai mult de 5 ani. Durata medie a expunerii la metreleptină este de 62,5 luni la doza medie de 5 mg /zi în grupul LG și 48 de luni la doza medie de 8,4 mg / zi în grupul LP.

Date suplimentare de siguranță provin din 3 studii efectuate la pacienți obezi ($n = 776$) și două studii care au inclus pacienți obezi cu diabet de tip 2 ($n = 296$). Durata medie a expunerii la metreleptină în aceste studii a fost de 12 săptămâni.

În studiul NIH, 89% dintre pacienți au prezentat cel puțin un eveniment advers ($n = 59$) în grupul LG, 85% în grupul LP ($n = 35$). Au fost raportate 6 pauze de tratament pentru reacții adverse, dintre care 5 în grupul LG. Evenimente adverse clasificate drept severe au apărut la 44% și 39% dintre pacienți.

Evenimentele cu o incidență mai mare de 10% sunt după cum urmează: pierderea în greutate (26%), dureri abdominale (17%), hipoglicemie (15%), scăderea apetitului (12%) și cefalee (12%) în grupul LG; dureri abdominale (15%), hipoglicemie (17%) și greață (15%) în grupul LP. Evenimentele hipoglicemice raportate la 10 pacienți (15%) în grupul LG și 6 pacienți (19%) din subgrupul LP au avut o intensitate ușoară până la moderată; au fost controlate prin măsuri dietetice în 75% din cazuri.

Date pediatrie:

Douăzeci și șapte de evenimente adverse au fost raportate la 22 de pacienți din studiul NIH: scăderea apetitului și / sau pierderea în greutate ($n = 13$); hipoglicemie ($n = 4$); oboseala ($n = 3$); anticorpi neutralizatori ($n = 2$); alopecie ($n = 2$); greață ($n = 1$); menoragie ($n = 1$); limfom anaplastic cu celule mari ($n = 1$).



În studiul FHA101, 78% dintre pacienți au prezentat cel puțin un eveniment advers ($n = 7$) în grupul LG, 84% în grupul LP ($n = 32$). Au fost raportate patru pauze de tratament pentru evenimente adverse, dintre care 3 în grupul LP.

Evenimentele cu o incidență mai mare de 10% au fost următoarele: dureri abdominale (2), hipoglicemie (2), infecție a căilor respiratorii superioare (2) și otită (2) în grupul LG; hipoglicemie (11), infecție a căilor respiratorii superioare (6), infecție a tractului urinar (6), sinuzită (5), dureri abdominale (5), cefalee (4), vărsături (4), spasme musculare (6), amețeli (4), greață (12) și reacție la locul injectării (7) în grupul LP. Evenimentul a avut legătură cu tratamentul la 6 și, respectiv, 22 de pacienți.

Hipoglicemia a fost raportată la 2 pacienți (22%) din grupul LG și 3 pacienți (44%) din subgrupul LP, inclusiv 3 considerate grave și unul legat de tratament în grupul LP. Jumătate din reacțiile raportate la locul injectării au avut loc în prima lună de tratament.

Reacții adverse grave

În studiul NIH, evenimentul advers a fost clasificat ca fiind grav la 34,8% din pacienții grupului LG și la 24,4% dintre pacienții grupului LP. Trei pacienți au raportat un eveniment sever legat de tratament în grupul LG: hipertensiune (1); suferință respiratorie (1); limfom anaplastic cu celule mari (1). În studiul FHA101, evenimentul advers a fost calificat ca grav la 6 și respectiv 10 pacienți (legat de tratament în unul din cazuri).

Deces

S-au înregistrat șase decese, considerate fără legătură cu tratamentul: 4 pacienți cu NIH (3 LG, 1 LP); 2 pacienți cu FHA101 (1 LG, 1 LP). Niciunul nu a fost considerat a avea legătură cu tratamentul în ceea ce privește comorbiditățile asociate.

Reacții de hipersensibilitate

În timpul studiului NIH, 18 pacienți au raportat un eveniment de hipersensibilitate; pentru 3 dintre pacienți, evenimentul a fost clasificat ca fiind grav: dispnee la un pacient astmatic, stop cardiac la un pacient cu pancreatită, șoc septic; 5 pacienți din subgrupul LP au raportat un eveniment de hipersensibilitate.

În timpul studiului FHA101, 2 pacienți din grupul LG au raportat un eveniment de hipersensibilitate (urticarie, clasificată ca severă; dispnee/eritem) fără legătură cu tratamentul; 3 pacienți din subgrupul LP (stare generală de rău, hipotensiune arterială, urticarie la locul injectării).

Neoplazii

Cel puțin o neoplazie a fost observată la 17 pacienți, dintre care 7 au fost considerate a fi grave. Dintre cazurile raportate de tumori maligne, un caz de limfom anaplastic cu celule de dimensiuni mari a fost considerat a fi legat de tratament. Au fost raportate două cazuri de limfoame cu celule T, la pacienți cu comorbidități

asociate, fără legătură cu tratamentul. Nu s-a stabilit o legătură clară cu medicamentul; investigațiile sunt în derulare.

Tulburări hepatice

În timpul studiului NIH, 10 din 66 de pacienți din grupul LG și 2 din 31 de pacienți din subgrupul LP au raportat un eveniment hepatic; majoritatea dintre ele au fost legate de tulburări hepatice preexistente; 5 evenimente au fost considerate grave, inclusiv un deces cu encefalopatie hepatică raportat în grupul LG.

În studiul FHA101, 2 pacienți din grupul LG și 1 pacient din subgrupul LP au raportat evenimente hepatice, considerate grave pentru pacienții din grupul LG; un caz a avut legătură cu tratamentul.

Reacții adverse autoimune

Reacții adverse autoimune au apărut la 7 pacienți cu LG în studiul NIH (hepatită, glomerulonefrită membranoproliferativă și glomeruloscleroză focală segmentară, tiroidită), fără gravitate și fără legătură cu tratamentul.

Infecții grave

În timpul studiului NIH, 7 din 66 de pacienți cu LG au dezvoltat o infecție severă, 2 din 31 de pacienți din subgrupul LP (sepsis, pneumonie, osteomielită, celulită).

În studiul FHA101, 3 pacienți au dezvoltat o infecție severă (gastroenterită, celulită, colită, infecții ale tractului urinar). Aceste evenimente au fost considerate fără legătură cu tratamentul și nu au avut ca rezultat oprirea acestuia.

Pancreatită

În timpul studiului NIH, 3 pacienți cu LG și 2 pacienți cu LP au prezentat pancreatită sau recurență pancreatică, considerată fără legătură cu tratamentul de către investigator; 4 dintre aceste evenimente au fost clasificate drept grave, inclusiv un deces.

În studiul FHA101, au existat 3 reacții grave de pancreatită care nu au avut legătură cu tratamentul, în cazul unui pacient LG.

Reacții adverse imunologice

La 50 de pacienți din studiul NIH și 24 de pacienți din studiul FHA101, a fost cercetată prezența anticorpilor anti-metrelptină. Dintre aceștia, 43 (86%) și, respectiv 22 de pacienți (91,7%) au dezvoltat anticorpi anti-metrelptină; anticorpi neutralizanți au apărut la 7 (14%) și, respectiv, la 3 pacienți (12,5%)

Discuții

Având în vedere incertitudinile și limitările referitoare la datele privind eficacitatea și toleranța produsului, trebuie menționat faptul că provin din studii necontrolate, ceea ce fragilizează interpretarea rezultatelor obținute.

Eficacitatea suplimentării cu leptină asupra evoluției parametrilor glico-lipidici în studiul pivot este dificil de cuantificat:

- efectul metreleptinei asupra obiectivelor de eficacitate evaluate (HbA1c și trigliceride) este posibil să fi fost afectat de modificările tratamentelor concomitente cu medicamente hipoglicemice și hipolipemice

efectuate în timpul urmăririi pacientului; pentru mai mult de 75% dintre pacienții cu LG și mai mult de 80% dintre pacienții cu LP, pentru tratamentul hipoglicemic și cel hipolipemic au fost crescute dozele în primele 12 luni de urmărire; o contribuție a acestor tratamente asupra efectului observat nu poate fi exclusă.

- se notează faptul că protocolul pentru optimizarea tratamentelor standard hipoglicemic și hipolipemic nu a fost prevăzut. Cu toate acestea, tulburările metabolice ale unor pacienți LP pot fi controlate în mod adecvat prin dietă și tratament hipoglicemic și hipolipemic optimizat. De reținut că la pacienții cu LP cu leptină endogen reziduală, nu există risc de reacție încrucișată cu anticorpi neutralizanți (NAb).
- procentul de date lipsă este mare; mai mult de 35% dintre pacienții din studiul pivot au oprit prematur tratamentul înainte de sfârșitul primelor 12 luni de urmărire.
- la pacienții din grupul LG ale căror nivele endogene de leptină erau neglijabile sau inexistente, scăderile observate ale nivelurilor HbA1c și ale trigliceridelor la 12 luni au fost relevante din punct de vedere clinic. S-a observat întreruperea tratamentului cu insulină la 28% dintre pacienții care au primit insulină la momentul inițial (11/39 pacienți).
- relevanța clinică a rezultatelor observate în grupul LP, constând în principal din pacienții cu LPF (85%), este îndoielnică. Au fost observate rezultate mai favorabile într-un subgrup de pacienți cu LP definit, a posteriori, în funcție de severitatea anomaliilor metabolice.

Având în vedere procentul de întreruperi ale tratamentului după 2 ani de urmărire și datele lipsă, în special în ceea ce privește evoluția tratamentelor concomitente cu agenți hipoglicemici și medicamente hipolipemice, rămâne de evaluat evoluția managementului pe termen lung al pacienților tratați cu metreleptină.

În studiul pivot, aproximativ 50% dintre pacienți au întrerupt tratamentul după 3 ani.

Este regretabil faptul că deficitul de leptină nu a fost un factor determinant în analiza eficacității metreleptinei în populația tratată, în special la pacienții cu LP, cunoscând faptul că acesta diferă în funcție de sexul pacientului. Concentrațiile serice în baza cărora se stabilește acest deficit și indicația pentru terapia de substituție, nu au fost specificate. Totuși, MYALEPTA este indicat pentru tratamentul complicațiilor asociate cu acest deficit.

Procedurile de ajustare a dozelor se bazează pe răspunsul clinic și toleranța la tratament. Criteriile de răspuns minim la tratament definite ca reducerea cu cel puțin 0,5% a HbA1c și/sau reducerea cu 25% a necesarului de insulină și/sau reducerea cu 15% a nivelului trigliceridelor, după 6 luni de tratament, nu par a fi foarte restrictive.



Datele privind eficacitatea și siguranța MYALEPTA sugerează eficacitatea tratamentului după 12 luni, în ceea ce privește reducerea nivelurilor de HbA1c și ale trigliceridelor.

Impactul asupra mortalității, progresiei bolii sau calității vieții pacientului nu a fost încă demonstrat. Totuși, MYALEPTA poate să ofere un răspuns parțial la nevoile medicale nesatisfăcute.

4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, la data de 17 iulie 2012, Comisia Europeană a acordat medicamentului "Metreleptinum" statutul de medicament orfan pentru indicația: "*Tratamentul lipodistrofiei parțiale familiale*", înregistrat în Registrul Comunitar al medicamentelor orfane, conform deciziei nr. EU /3/12/1022, deținut de Aptiv Solutions (UK) Limited, Marea Britanie.

Conform deciziei Comisiei Europene, la data de 13 februarie 2014 sponsorizarea a fost transferată către Bristol-Myers Squibb/ AstraZeneca EEIG.

Transferul de la Bristol-Myers Squibb /AstraZeneca EEIG către AstraZeneca AB a fost realizat în baza deciziei Comisiei Europene din data de 8 aprilie 2014.

Transferul de la AstraZeneca AB către Aegerion Pharmaceuticals Limited s-a realizat în baza deciziei Comisiei Europene din data de 25 martie 2015.

Transferul de la Aegerion Pharmaceuticals Limited către Aegerion Pharmaceuticals B.V. s-a realizat în baza deciziei Comisiei Europene din data de 30 noiembrie 2017.

La momentul desemnării nicio metodă nu era autorizată în Uniunea Europeană pentru tratamentul sindromului Lawrence. Pacienții erau sfătuiți să adopte o dietă săracă în grăsimi.

La data acordării statutului de medicament orfan, lipodistrofia parțială familială afecta aproximativ 0,2 persoane din 10.000 din Uniunea Europeană (UE), număr ce se regăsește sub plafonul de desemnare a unui medicament orfan, care este de 5 persoane din 10.000.

Numărul persoanelor afectate sau aflate la risc

Conform raportului de evaluare realizat de COMP, EMA/462162/30.08.2018, sponsorul a efectuat o căutare în literatura de specialitate pentru a stabili prevalența patologiei. Acesta constă din 13 publicații noi de rapoarte de caz specifice din diferite țări europene ale Uniunii Europene și oferă o înțelegere mai actuală a prevalenței afecțiunii, comparativ cu indicația inițială din 2012 (publicată în Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2017:10 375–383). Conform noilor date, sponsorul propune un calcul de prevalență revizuit de 0,027 la 10.000 (rotunjit la valoarea de 0,03 la 10.000), față de calculul prevalenței de 0,2 la 10.000 din 2012.

COMP a acceptat estimarea de prevalență revizuită propusă de sponsor, deoarece calculul prezentat s-a bazat pe date recente din surse mai fiabile decât calculul de prevalență inițial.

Poziția adoptată de COMP la data de 5 Iunie 2018

COMP a concluzionat următoarele:

- indicația terapeutică propusă intră în întregime în sfera indicației orfane a medicamentului orfan desemnat;
- prevalența *lipodistrofiei parțiale familiale* a fost estimată să rămână sub 5 la 10.000 și s-a ajuns la concluzia că este de 0,03 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană la momentul revizuirii criteriilor indicației terapeutice;
- afecțiunea este cronic debilitantă datorită manifestărilor diabetului zaharat și a altor anomalii metabolice, care apar, în general, la maturitate și afectează femeile mult mai sever decât bărbații. Hipertrigliceridemia marcată poate contribui la apariția pancreatitei acute, iar la unii pacienți poate apărea încărcarea grasă a ficatului. Bolile cardiace coronariene, precum și alte tipuri de boli aterosclerotice vasculare se manifestă cu o prevalență mai mare la femei. Acanthosis nigricans nu este o manifestare obișnuită a afecțiunii. Cele mai afectate de boală dintre femei sunt capabile să se reproducă normal, totuși, o parte dintre ele dezvoltă hirsutism și dereglări menstruale, manifestări specifice sindromului ovarelor polichistice. Unii pacienți dezvoltă miopatie ușoară până la moderată, cardiomiopatie și tulburări de ritm cardiac;
- în prezent, nu există un tratament satisfăcător autorizat în Uniunea Europeană, pentru pacienții afectați de această boală.

Conform informațiilor furnizate de sponsor, COMP, în baza raportului de evaluare EU/3/12/1022, a recomandat ca Myalepta (metreleptin), pentru tratamentul *lipodistrofiei parțiale familiale*, să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Medicamentelor Orfane.

La data de 17 iulie 2012, Comisia Europeană a acordat medicamentului "Metreleptinum" statutul de medicament orfan pentru indicația: "*Tratamentul sindromului Barraquer-Simons*", înregistrat în Registrul Comunitar al medicamentelor orfane conform deciziei nr. EU /3/12/1023, deținut de Aptiv Solutions (UK) Limited, Marea Britanie.

La momentul desemnării nicio metodă nu era autorizată în Uniunea Europeană pentru tratamentul sindromului Barraquer-Simons. Pacienții erau sfătuiți să adopte o dietă săracă în grăsimi.

La data acordării statutului de medicament orfan, sindromul Barraquer-Simons afecta aproximativ 0,1 persoane din 10.000 din Uniunea Europeană (UE), număr ce se regăsește sub plafonul de desemnare a unui medicament orfan, care este de 5 persoane din 10.000.

Numărul persoanelor afectate sau aflate la risc

Conform raportului de evaluare realizat de COMP, EMA/462162/30.08.2018, sponsorul a efectuat o căutare în literatura de specialitate pentru a stabili prevalența patologiei. Acesta constă din 6 publicații noi de rapoarte de caz specifice din diferite țări europene ale Uniunii Europene și oferă o înțelegere mai actuală a prevalenței afecțiunii, comparativ cu indicația inițială din 2012 (publicată în Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and

Therapy 2017;10 375–383). Conform noilor date, sponsorul propune un calcul de prevalență revizuit de 0,0024 la 10.000, față de calculul prevalenței de 0,1 la 10.000 din 2012.

COMP a acceptat estimarea de prevalență revizuită propusă de sponsor, deoarece calculul prezentat s-a bazat pe date recente din surse mai fiabile decât calculul de prevalență inițial.

Poziția adoptată de COMP la data de 5 Iunie 2018

COMP a concluzionat următoarele:

- indicația terapeutică propusă intră în întregime în sfera indicației orfane a medicamentului orfan desemnat;
- prevalența sindromului Barraquer-Simons a fost estimată să rămână sub 5 la 10.000 și s-a ajuns la concluzia că este de 0,002 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană la momentul revizuirii criteriilor indicației terapeutice;
- afecțiunea este cronic debilitantă datorită consecințelor apariției diabetului zaharat, hipertrigliceridemie și steatohepatitei (de exemplu, riscul apariției complicațiilor micro- și macrovasculare, a cirozei hepatice). Severitatea anomaliilor metabolice poate determina apariția complicațiilor acute care pot fi debilitante, cum ar fi xantoamele eruptive dureroase care pun viața în pericol din cauza crizelor repetate de pancreatită acută;
- în prezent, nu există un tratament satisfăcător autorizat în Uniunea Europeană, pentru pacienții afectați de această boală.

Conform informațiilor furnizate de sponsor, COMP, în baza raportului de evaluare EU/3/12/1023, a recomandat ca Myalepta (metreleptin), pentru tratamentul *sindromului Barraquer-Simons*, să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Medicamentelor Orfane.

Evaluări HTA internaționale

Raportul de evaluare HAS, CT17457/27 februarie 2019 – Opinia Comitetului de Transparență:

Myalepta (metreleptin), analog recombinant al leptinei umane: beneficiu clinic major ca adjuvant al dietei, în tratamentul lipodistrofiei parțiale familiale sau dobândite, cu deficiență de leptină, la pacienți cu vârsta peste 12 ani, la care nu s-a reușit realizarea unui control metabolic adecvat prin utilizarea tratamentelor standard, însă fără un



avantaj clinic demonstrat în managementul tratamentului. Comisia emite un aviz favorabil pentru includerea pe lista medicamentelor speciale rambursabile persoanelor asigurate și pe lista medicamentelor speciale aprobate pentru utilizare de către comunități la pacienții cu lipodistrofie parțială cu deficit dovedit de leptină, la dozele menționate în APP.

Raportul NICE, HST 14, publicat în data de 24 februarie 2021 – concluzie: comisia a decis că metreleptina poate fi considerată o utilizare eficientă din punct de vedere a costurilor, a resurselor NHS pentru tehnologii

specializate și o recomandă ca o opțiune pentru tratarea complicațiilor deficitului de leptină în lipodistrofie generalizată pentru pacienții de 2 ani și peste, precum și pentru pacienții de 12 ani și peste cu lipodistrofie parțială cu valori ale HbA1c peste 58 mmol / mol (7,5%), sau valori ale trigliceridelor în condiții de repaus alimentar peste 5,0 mmol / litru sau ambele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că Metreleptinum este rambursat în 3 state membre ale Uniunii Europene: Franța, Germania și Italia.

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. de puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0

TOTAL PUNCTAJ

70

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Metreleptinum** și **DC Myalepta** întrunește punctajul de **includere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Metreleptinum** pentru indicația: *Adjuvant pe lângă regimul alimentar ca terapie de substituție pentru tratamentul complicațiilor cauzate de deficitul de leptină la pacienții cu lipodistrofie (LD) parțială familială diagnosticată sau LD parțială dobândită (sindromul Barraquer-Simons), la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.*

Referințe bibliografice:

1. HAS Comisia de Transparență – Avis CT 17322
(https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17322_MYALEPTA_PIC_INS_Avis2_CT17322&17457.pdf)
2. HAS Myalepta summary CT 17457
(https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/myalepta_summary_ct17457.pdf)
3. NICE: Metreleptin for treating lipodystrophy (HST 14)
(<https://www.nice.org.uk/guidance/hst14>)
4. EMA: EU/3/12/1022: Public summary of opinion on orphan designation: Metreleptin for the treatment of Familial partial lipodystrophy
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1022-public-summary-opinion-orphan-designation-metreleptin-treatment-familial-partial-lipodystrophy_en.pdf)
5. EMA: EU/3/12/1023: Public summary of opinion on orphan designation: Metreleptin for the treatment of Barraquer-Simons syndrome
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1023-public-summary-opinion-orphan-designation-metreleptin-treatment-barraquer-simons-syndrome_en.pdf)
6. Myalepta Summary of Product Characteristics
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myalepta-epar-product-information_en.pdf)
7. ORPHANET – Familial partial lipodystrophy(https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=98306)
8. ORPHANET – Aquired partial lipodystrophy
([https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11131&Disease_Search_diseaseGroup=Acquired-partial-lipodystrophy&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Acquired-partial-lipodystrophy&title=Acquired%20partial%20lipodystrophy&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11131&Disease_Search_diseaseGroup=Acquired-partial-lipodystrophy&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Acquired-partial-lipodystrophy&title=Acquired%20partial%20lipodystrophy&search=Disease_Search_Simple))

Raport finalizat la data de: 30.08.2021



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

