

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

MYALEPTA (METRELEPTINA)

Myalepta é indicado como adjuvante da dieta como terapêutica de substituição para tratamento das complicações de deficiência de leptina em doentes com lipodistrofia (LD):

- em doentes com LD generalizada congénita (síndrome Berardinelli-Seip) confirmada ou LD generalizada adquirida (síndrome de Lawrence) em adultos e crianças com idade igual e superior a 2 anos;*
- em doentes com LD parcial familiar confirmada ou LD parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons), em adultos e crianças com idade igual e superior a 12 anos, para os quais os tratamentos habituais não conseguiram alcançar o controlo metabólico adequado.*

Avaliação do financiamento de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

28/12/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/12/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Metreleptina

Nome do medicamento: Myalepta

Apresentações: 30 frascos, pó para solução injetável, doseados a 3mg, 5,8 mg e 11,3 mg, nº s de registo 5761911, 5761903 e 5757406, respetivamente

Titular da AIM: Amryt Pharmaceuticals Designated Activity Company

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Myalepta é indicado como adjuvante da dieta como terapêutica de substituição para tratamento das complicações de deficiência de leptina em doentes com lipodistrofia (LD):

- em doentes com LD generalizada congénita (síndrome Berardinelli-Seip) confirmada ou LD generalizada adquirida (síndrome de Lawrence) em adultos e crianças com idade igual e superior a 2 anos;
- em doentes com LD parcial familiar confirmada ou LD parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons), em adultos e crianças com idade igual e superior a 12 anos, para os quais os tratamentos habituais não conseguiram alcançar o controlo metabólico adequado.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Myalepta (Metreleptina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica:

como adjuvante da dieta como terapêutica de substituição para tratamento das complicações de deficiência de leptina em doentes com lipodistrofia (LD), com as características acima discriminadas.

Face a terapêutica de base otimizada (insulina, estatina e fibrato), o medicamento foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado, de magnitude não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Myalepta (Mentreleptina), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A lipodistrofia (LD) é constituída por um conjunto de síndromas, raros, heterogéneos, caracterizados por ausência completa ou parcial de tecido subcutâneo adiposo. A diminuição de tecido adiposo subcutâneo favorece o aparecimento de deficiência de leptina, o que altera o sistema regulador energético do organismo com acumulação de gordura no fígado e músculo.

O conjunto de alterações no metabolismo favorece o aparecimento de resistência à insulina, hiperinsulinismo, diabetes, dislipidemia com hipertrigliceridemia, esteatose hepática e esteato-hepatite não alcoólica. Outras alterações significativas na qualidade de vida são a hiperfagia, a mialgia e as alterações do sistema reprodutor feminino.

A classificação sindromática baseia-se na extensão da perda de tecido adiposo (generalizada ou adquirida), e se a doença é congénita ou adquirida. Há 4 subtipos de doentes com LD: generalizada congénita (síndrome Berardinelli-Seip); LD generalizada adquirida (síndrome de Lawrence); LD parcial familiar ou LD parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons).

Os doentes com lipodistrofia têm uma morbilidade progressiva e grave, com comprometimento de múltiplos órgãos em idades precoces e têm uma mortalidade prematura. A idade média de morte para a CGL, AGL, FPL e APL é de 12,5 anos, 32,2 anos, 27,8 anos e 22,7 anos, respetivamente. As principais causas de morte em doentes com lipodistrofia são a doença hepática de estágio terminal, o fator mais comum que potencialmente contribuiu para a morte é a insuficiência cardíaca e pancreatite aguda, seguida pela doença renal em estágio terminal.

As síndromes de LD são doenças ultrarraras para as quais a prevalência se encontra atualmente estimada em 1,3 - 4,7 casos/milhão. A nível Europeu, a prevalência da lipodistrofia é cerca de 2,63 casos/milhão, 0,96 e 1,67 casos/milhão para LG e LP, respetivamente.

Importância social da doença:

A doença tem impacto não só pelas consequências metabólicas mais significativas (diabetes, hipertrigliceridemia), como, em algumas circunstâncias eventualmente psicológicas, com potencial recurso a cirurgia cosmética.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Metreleptina é um análogo da hormona leptina (que é segregada para a circulação a partir dos adipócitos).

É o único medicamento com aprovação para LD.

As opções terapêuticas atuais para LD são a dieta, o exercício físico, a cirurgia cosmética, a medicação antidiabética (Injetável: insulina, agonistas GLP-1; Oral: Biguanida; I. SGLT-2; TZD; inibidores da DPP4; SU) e a medicação antidislipidémica (fibratos, Estatinas).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	LD generalizada congénita (síndrome Berardinelli-Seip) confirmada ou LD generalizada adquirida (síndrome de Lawrence)	Terapêutica de base otimizada + Metreleptina	Terapêutica de base otimizada
2	LD parcial familiar confirmada ou LD parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons), com diabetes <i>mellitus</i> para os quais os tratamentos habituais não conseguiram alcançar o controlo metabólico adequado	Terapêutica de base otimizada + Metreleptina	Terapêutica de base otimizada
3	LD parcial familiar confirmada ou LD parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons), sem diabetes <i>mellitus</i> , para os quais os tratamentos habituais não conseguiram alcançar o controlo metabólico adequado	Terapêutica de base otimizada + Metreleptina	Terapêutica de base otimizada

Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><u>Metreleptina</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso na situação basal</th> <th>Dose diária inicial (volume da injeção)</th> <th>Ajustamentos da dose (volume da injeção)</th> <th>Dose diária máxima (volume da injeção)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Homens e mulheres ≤ 40 kg</td> <td>0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)</td> <td>0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)</td> <td>0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)</td> </tr> <tr> <td>Homens > 40 kg</td> <td>2,5 mg (0,5 ml)</td> <td>1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)</td> <td>10 mg (2 ml)</td> </tr> <tr> <td>Mulheres > 40 kg</td> <td>5 mg (1 ml)</td> <td>1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)</td> <td>10 mg (2 ml)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Duração</u> – Longo prazo.</p>	Peso na situação basal	Dose diária inicial (volume da injeção)	Ajustamentos da dose (volume da injeção)	Dose diária máxima (volume da injeção)	Homens e mulheres ≤ 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)	Homens > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)	Mulheres > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
	Peso na situação basal	Dose diária inicial (volume da injeção)	Ajustamentos da dose (volume da injeção)	Dose diária máxima (volume da injeção)														
Homens e mulheres ≤ 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)															
Homens > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)															
Mulheres > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) a 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)															
Medicamento comparador	Não Aplicável																	
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	<p>Insulina – DDD (40 U)</p> <p>Estatina – atorvastatina DDD 20 mg</p> <p>Fibrato – bezafibrato 600 mg</p>																
	Medicamento comparador	<p>Insulina – DDD (40 U)</p> <p>Estatina – atorvastatina DDD 20 mg</p> <p>Fibrato – bezafibrato 600 mg</p>																

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância
Medidas de eficácia		
HbA1C	6	Importante
Triglicéridos	5	Importante
Níveis de insulina	5	Importante
Marcadores de esteatose hepática e esteato-hepatite (por ex., ALT, AST, volume de fígado)	5	Importante
Níveis de glicose plasmática em jejum	5	Importante
Utilização de terapêutica antidiabética concomitante: insulina e/ou antidiabéticos não insulínicos	5	Importante
Outras medidas de eficácia: <ul style="list-style-type: none"> • Aparência física (<i>acanthosis nigricans</i>) • Hiperfagia • Incapacidade laboral/escolar • Pancreatite • Utilização de terapêutica antilipídica concomitante • Proteinúria 24h 	5	Importante
Mortalidade (todas as causas e cardiovascular)	9	Crítica
Morbilidade relacionada com a diabetes (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica dos membros inferiores, retinopatia, nefropatia)	8	Crítica
Qualidade de vida	7	Crítica
Medidas de segurança		
Total de Reações adversas	6	Importante
Reações adversas graves	7	crítica
Interrupções de tratamento por efeitos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos incluídos na avaliação:

Technical Report: Effect of Leptin Replacement Therapy on Survival and Disease Progression in Generalized and Partial Lipodystrophy.⁽²⁾

Estudos incluídos na análise

Effect of Leptin Replacement Therapy on Survival and Disease Progression in Generalized and Partial Lipodystrophy⁽²⁾

Estudo com o objetivo de avaliar o efeito da metreleptina nos *outcomes* clínicos de interesse, incluído a mortalidade e a progressão da doença.

O estudo pretendeu estimar a média do efeito do tratamento nos doentes tratados, efetuando uma comparação entre os doentes tratados e doentes não tratados provenientes de dois estudos.

Origem dos dados incluídos

- ✓ Estudo de Seguimento da Terapia de Substituição da Leptina que combina dados de ensaios clínicos e registos prospetivos de institutos nacionais de saúde, totalizando 112 doentes com lipodistrofia (LD) que receberam terapêutica com metreleptina (68 com LD generalizada e 44 com LD parcial)⁽³⁾;
- ✓ Estudo de História Natural da LD generalizada e LD parcial que obteve dados de 230 doentes com LD sem terapêutica com leptina (81 com LD generalizada e 149 com LD parcial), de centros de 3 países: EUA (n=98), Turquia (n=80) e Brasil (n=52)⁽⁴⁾.

Os dados dos 2 estudos não são comparáveis diretamente dadas as diferenças nos desenhos dos estudos e das características basais da população;

Foi realizado um algoritmo de emparelhamento ajustado dos doentes do estudo de seguimento da terapia de substituição da leptina com os doentes do estudo de história natural da LD, tendo em conta características demográficas e clínicas na data em que os doentes do estudo de história natural apresentavam as características mais aproximadas dos doentes tratados.

Estudo de Seguimento da Terapia de Substituição da Leptina ⁽³⁾

Estudo com o objetivo de aumentar a coorte de doentes tratados com metreleptina que foram incluídos no estudo de fase II NCT00025883;

Trata-se de um estudo retrospectivo de seguimento de 112 doentes com LD tratados com metreleptina com registos nos institutos nacionais de saúde.

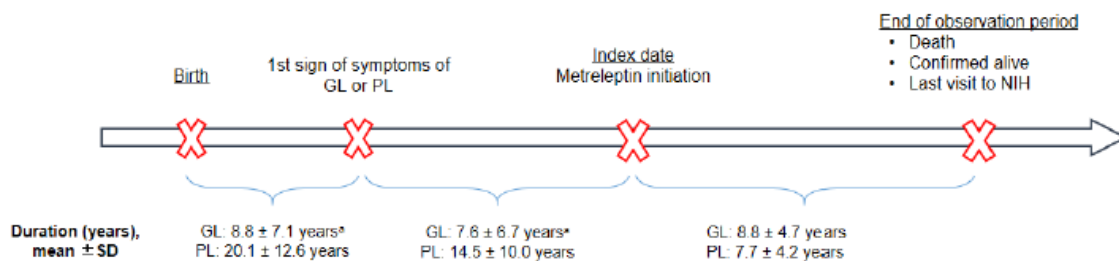
Dados incluídos

Os dados utilizados neste estudo são os dados clínicos dos doentes com LD tratados com metreleptina, incluídos no ensaio clínico de fase II NCT00025883 ou que tenham iniciado metreleptina nos institutos nacionais de saúde após o estudo.

Duração do estudo

Os dados basais dos doentes foram considerados como os dados na data de início da metreleptina. Os doentes foram seguidos e foram incluídos os dados existentes até à última visita existente.

A figura 1 mostra o desenho do estudo.



Source: NIH Clinical Trial Data; LRT Follow-Up Study Medical Chart Data Collection.

Abbreviations: GL, generalized lipodystrophy; LRT, leptin replacement therapy; NIH, National Institutes of Health; PL, partial lipodystrophy; SD, standard deviation.

* First sign of lipodystrophy symptoms was recorded for 64/68 GL patients, therefore the durations for Birth to 1st sign of symptoms and 1st sign of symptoms to Index Date for GL are based on 64 patients.

Figura 1 – Desenho do estudo

Colheita de dados

Foram colhidos os dados do ensaio clínico de fase II e de 5 doentes adicionais que iniciaram metotrexato. Foram também colhidos dados de forma retrospectiva dos registos efetuados antes do início do ensaio clínico e após o fim do ensaio clínico, de forma a garantir o seguimento adequado.

A tabela 4 inclui os dados que foram colhidos no estudo.

Tabela 4 – Dados colhidos no estudo

- Demographics
- Diagnosis and family history
- Metabolic and lipid profile
 - Lab values (e.g., HbA1c, triglycerides)
 - Diabetes or insulin resistance
- Liver profile
 - Lab values (e.g., alanine aminotransferase [ALT], aspartate transaminase [AST])
 - Clinical signs, symptoms, or diagnoses of liver abnormality, including:
 - Hepatic steatosis
 - Hepatomegaly
- Kidney profile
 - Lab values (e.g., 24-hr protein excretion)
 - Clinical signs, symptoms, or diagnoses of kidney abnormality, including:
 - Proteinuria

- Hydronephrosis
- Pancreas profile
 - Reported experience of a pancreatitis event
- Cardiovascular profile
 - Vital signs (e.g., blood pressure)
 - Clinical signs, symptoms, or diagnoses of heart abnormality, including:
 - Hypertrophy
 - Dilation of ventricle/atrium
- Medication use
 - Insulin
 - Metformin
 - Other anti-diabetic medications
 - Triglyceride-lowering medications
 - Other lipid-lowering medications
 - Anti-hypertension medications
- Comorbidities (e.g., diabetes, hypertriglyceridemia)
- Other relevant clinical information (including treatment discontinuation)
- Adverse events

A tabela 5 mostra as definições de melhoria utilizadas no estudo.

Tabela 5 – Definições das melhorias no estudo

- *Impaired physical appearance*: Clinical improvement was defined as diminished acanthosis nigricans, hyperkeratosis, or hirsutism by the last NIH visit date based on patient chart notes.
- *Female reproductive function*: Clinical improvement was defined as more regular menstruation or decreased signs/symptoms of polycystic ovarian syndrome (PCOS) by the last NIH visit date based on patient chart notes.
- *Heart abnormality*: Clinical improvement was defined as normal blood pressure at year 1 of treatment if the patient had been previously categorized as pre-hypertensive at baseline for a patient with baseline heart abnormality. If patient chart notes indicated an additional heart condition that emerged at year 1 (defined as an emerging condition between metreleptin initiation and year 1.5), then the patient was not considered to be improved.
- *Hypertension*: Clinical improvement was defined as a 1-stage improvement in baseline hypertension categorization at year 1 post-metreleptin initiation (e.g., moved from Stage 2 hypertension to Stage 1 hypertension, or pre-hypertensive to normal).
- *Hyperphagia*: Clinical improvement was based on self-report and/or physician assessment as recorded in the patient medical chart. Improvement was assessed by the last NIH visit.

- *Kidney abnormality*: Clinical improvement was defined as a 20% reduction in 24-hour protein excretion at year 1 if elevated at baseline for a patient with baseline kidney abnormality. If an additional kidney condition emerged between mettreleptin initiation and 1.5 years post-metteleptin (exclusive), then the patient was not considered to improve.
- *Elevated 24-hour protein excretion*: Clinical improvement was defined as a 20% reduction at year 1 if elevated at baseline.
- *Liver abnormality*: Clinical improvement was defined as a 20% reduction in ALT or AST at year 1 if elevated at baseline for a patient with baseline liver abnormality. If both ALT and AST were elevated at baseline, both ALT and AST must experience a 20% reduction at year 1 to be considered improved. If only one of the labs was considered elevated at baseline, that lab must show a 20% reduction and the other lab must remain non-elevated at year 1 to be considered improved. If an additional liver condition emerged between mettreleptin initiation and 1.5 years post-metteleptin (exclusive), then the patient was not considered to improve.
- *Elevated ALT or AST*: If both ALT and AST were elevated at baseline, clinical improvement was defined as a 20% reduction in both metrics at year 1. If only one of the labs was considered elevated at baseline, clinical improvement was defined as a 20% reduction in the baseline-elevated lab while the other lab remained non-elevated at year 1.
- *Pancreatitis*: Clinical improvement was defined as no recorded episodes of pancreatitis after initiation of mettreleptin among patients with a history of pancreatitis. If pancreatitis occurred in the context of non-compliance with LRT, it was not recorded as an episode.
- *Loss of ability to perform work/school*: Improvement in the ability to perform work/school was defined as full school attendance for school-age patients (i.e., no major absence in attendance) or the ability for a patient to work, even if the patient has chosen not to work as noted by the NIH investigators.
- *Caregiver work loss*: Improvement in caregiver work loss was defined as the patient's caregiver transitioning from no work or part-time work before the initiation of mettreleptin to part-time work or full-time work after the initiation of mettreleptin, respectively. Work loss was considered to have improved if the caregiver was able to pursue additional work due to their child's improved health, as noted by the NIH investigators, even if the caregiver still chose not to work for other reasons. Caregiver work loss was only collected for caregivers of pediatric patients.

Análise estatística

Foi efetuada uma análise estatística comparativa antes e após o tratamento com mettreleptina.

Características basais dos doentes no estudo

A tabela 6 mostra as características demográficas dos doentes no estudo.

Tabela 6 – Características demográficas basais

	All Patients N = 105 to 112	GL Patients N = 64 to 68	PL Patients N = 44
Age at first GL/PL symptoms^a			
Years, mean (SD)	13.4 (11.2)	8.8 (7.1)	20.1 (12.6)
Years, [median] {Q1–Q3}	[12] {7–17}	[9] {2–13}	[17] {13–24}
Distribution, n (%)	108 (100)	64 (100)	44 (100)
0–4 years	22 (20.4)	20 (31.3)	2 (4.5)
5–9 years	20 (18.5)	16 (25.0)	4 (9.1)
10–14 years	27 (25)	17 (26.6)	10 (22.7)
15–19 years	22 (20.4)	9 (14.1)	13 (29.5)
20–24 years	7 (6.5)	0 (0)	7 (15.9)
25–34 years	4 (3.7)	2 (3.1)	2 (4.5)
35–44 years	3 (2.8)	0 (0)	3 (6.8)
≥45 years	3 (2.8)	0 (0)	3 (6.8)
Age at metrelleptin initiation			
Years, mean (SD)	24.3 (15.4)	17.5 (11.4)	34.6 (15.2)
Years, [median] {Q1–Q3}	[18] {14–35}	[15] {12–20}	[35] {19–46}
Distribution, n (%)	112 (100)	68 (100)	44 (100)
0–4 years	5 (4.5)	5 (7.4)	0 (0)
5–9 years	9 (8)	9 (13.2)	0 (0)
10–14 years	19 (17)	17 (25)	2 (4.5)
15–19 years	28 (25)	18 (26.5)	10 (22.7)
20–24 years	11 (9.8)	10 (14.7)	1 (2.3)
25–34 years	13 (11.6)	3 (4.4)	10 (22.7)
35–44 years	11 (9.8)	3 (4.4)	8 (18.2)
≥45 years	16 (14.3)	3 (4.4)	13 (29.5)
Female, n (%)	93 (83)	51 (75)	42 (95.5)
Race or ethnicity, n (%)^{b,c}			
Caucasian	67 (63.8)	31 (48.4)	36 (87.8)
Black	16 (15.2)	16 (25)	0 (0)
Hispanic	12 (11.4)	10 (15.6)	2 (4.9)
Asian	4 (3.8)	3 (4.7)	1 (2.4)
Other	5 (4.8)	3 (4.7)	2 (4.9)
Native American	1 (1)	1 (1.6)	0 (0)
Country of origin, n (%)^c			
United States	70 (66.7)	38 (59.4)	32 (78)
Other	18 (17.1)	12 (18.8)	6 (14.6)
European Union	9 (8.6)	8 (12.5)	1 (2.4)
Eastern Mediterranean	6 (5.7)	4 (6.3)	2 (4.9)

A tabela 7 mostra as características basais da doença.

Tabela 7 – Características basais da doença

	All Patients N = 112	GL Patients N = 68	PL Patients N = 44
Baseline information, n (%)			
Type of lipodystrophy			
Acquired generalized lipodystrophy (AGL)	20 (17.9)	20 (29.4)	–
Acquired partial lipodystrophy (APL)	6 (5.4)	–	6 (13.6)
Congenital generalized lipodystrophy (CGL)	48 (42.9)	48 (70.6)	–
Familial partial lipodystrophy (FPL)	38 (33.9)	–	38 (86.4)
Mutation status			
AGPAT-2 mutation	26 (23.2)	26 (38.2)	–
LMNA mutation	28 (25)	5 (7.4)	23 (52.3)
PPARG mutation	9 (8)	1 (1.5)	8 (18.2)
Seipin mutation	15 (13.4)	15 (22.1)	–
Not available ^a	34 (30.4)	21 (30.9)	13 (29.5)
Vital signs, mean (SD)			
Height information available, n (%)			
Height (cm) by age group, mean (SD)			
0-4 years	98 (13)	98 (13)	–
5-9 years	139 (14.6)	139 (14.6)	–
10-14 years	158 (14.1)	160 (12.5)	141 (21.1)
15-19 years	164 (10.5)	163 (10.6)	166 (10.7)
20-24 years	167 (7.7)	168 (8)	163 (0)
25-34 years	164 (6.6)	160 (13.2)	165 (5.4)
35-44 years	162 (7.6)	172 (0)	161 (7.2)
≥45 years	166 (9.6)	172 (11)	165 (9.3)
Weight information available, n (%)			
Weight (kg) by age group, mean (SD)			
0-4 years	16 (5.2)	16 (5.2)	–
5-9 years	35 (9.7)	35 (9.7)	–
10-14 years	50 (15.8)	52 (15.7)	37 (12)
15-19 years	63 (14.3)	58 (10.9)	70 (16.8)
20-24 years	64 (16.5)	65 (17.4)	63 (0)
25-34 years	68 (14.8)	57 (7.2)	72 (14.9)
35-44 years	67 (11.3)	64 (13.5)	69 (11)
≥45 years	73 (14.8)	72 (14.9)	73 (15.3)
Pulse rate (beats per minute) available, n (%)			
Mean (SD)			
	92 (15.7)	97 (14.1)	85 (15.3)
Laboratory values, mean (SD)			
HbA1c, % ^b	8.4 (2.3)	8.7 (2.3)	8 (2.2)
Triglycerides, mg/dL ^{c,d}	531.9 {228–1219}	545.2 {220–1251}	512.5 {244–841}
Leptin, ng/mL ^e	3.3 (3.4)	1.3 (1)	6.4 (3.5)
Laboratory values acceptable level, n (%)			

	All Patients N = 112	GL Patients N = 68	PL Patients N = 44
HbA1c <5.7% (n = 111, 67, 44) ^b	17 (15.2)	12 (17.6)	5 (11.4)
HbA1c <6.5% (n = 111, 67, 44) ^b	28 (25.2)	15 (22.4)	13 (29.5)
Triglyceride level ≤200 mg/dL (n = 110, 66, 44) ^{c,d}	21 (19.1)	14 (21.2)	7 (15.9)
Leptin level ≥12 ng/mL (female) or ≥8 ng/mL (male) ^e	3 (2.7)	0 (0)	3 (6.8)
Baseline anti-diabetic medications, n (%)^f			
Any baseline anti-diabetic medication	100 (89.3)	57 (83.8)	43 (97.7)
Metformin + insulin	16 (16)	11 (19.3)	5 (11.6)
Basal insulin ^g	6 (6)	2 (3.5)	4 (9.3)
Bolus insulin ^g	26 (26)	18 (31.6)	8 (18.6)
Metformin	47 (47)	26 (45.6)	21 (48.8)
Other ^h	5 (5)	–	5 (11.6)
Baseline triglyceride-lowering medications, n (%)^f			
Any triglyceride-lowering medication ⁱ	58 (51.8)	28 (41.2)	30 (68.2)
Fibrate ^j	35 (60.3)	18 (64.3)	17 (56.7)
Statin ^k	12 (20.7)	4 (14.3)	8 (26.7)
Fibrate + statin	11 (19)	6 (21.4)	5 (16.7)
Baseline anti-hypertensive medications, n (%)^f			
Any anti-hypertensive medication	35 (31.3)	18 (26.5)	17 (38.6)
ACE Inhibitors ^l	30 (85.7)	16 (88.9)	14 (82.4)
Angiotensin II Receptor Antagonists ^m	5 (14.3)	2 (11.1)	3 (17.6)
Discontinuation, n (%)			
Early discontinuation ^{n,o}	36 (34.3)	21 (32.8)	15 (36.6)

	All Patients N = 112 (93F, 19M)	GL Patients N = 68 (51F, 17M)	PL Patients N = 44 (42F, 2M)
Impaired physical appearance ^b	86 (77) [4]	56 (82) [4.6]	30 (68) [7]
Disruption to female reproductive function (n = 56, 27, 29) ^c	45 (80) [5.3]	21 (78) [8]	24 (83) [7]
Heart			
Heart abnormality ^d	50 (45) [4.7]	36 (53) [6.1]	14 (32) [7]
Hypertension (n = 105, 63, 42) ^e	61 (58) [4.7]	35 (56) [6]	26 (62) [7.3]
Stage 1 or Stage 2 hypertension (n = 105, 63, 42) ^e	19 (18) [3.6]	10 (16) [4.4]	9 (21) [6.2]
Pre-hypertensive (n = 105, 63, 42) ^e	42 (40) [4.6]	25 (40) [5.9]	17 (40) [7.4]
Heart abnormality and Stage 1/2 hypertension	12 (11) [2.9]	7 (10) [3.7]	5 (11) [4.8]
Heart abnormality and pre-hypertensive	17 (15) [3.4]	13 (19) [4.8]	4 (9) [4.3]
Hyperphagia (n = 94, 62, 32) ^f	74 (79) [4.2]	51 (82) [4.9]	23 (72) [7.9]
Kidney			
Kidney abnormality ^g	71 (63) [4.6]	46 (68) [5.7]	25 (57) [7.5]
Elevated 24-hour protein excretion (n = 61, 39, 22) ^h	46 (75) [4.1]	34 (87) [4.1]	12 (55) [7.5]
Kidney abnormality and elevated 24-hour protein excretion	38 (34) [4.5]	26 (38) [5.9]	12 (27) [6.7]
Liver			
Liver abnormality ⁱ	105 (94) [2.3]	63 (93) [3.2]	42 (95) [3.1]
Cirrhosis	8 (7) [2.4]	8 (12) [3.9]	0 (0) [0]
Elevated ALT (n = 105, 64, 41) ^j	57 (54) [4.7]	45 (70) [5.5]	12 (29) [6.9]
Elevated AST (n = 105, 64, 41) ^j	48 (46) [4.7]	38 (59) [6]	10 (24) [6.5]
Liver abnormality and elevated ALT and/or AST	56 (50) [4.7]	44 (65) [5.8]	12 (27) [6.7]
Pancreatitis ^k	44 (39) [4.6]	21 (31) [5.6]	23 (52) [7.5]
Unable to perform work/school ^l	48 (43) [4.7]	39 (57) [6]	9 (20) [6.1]

Resultados de eficácia

A tabela 8 mostra os resultados do efeito do tratamento da metreleptina.

Tabela 8 – Resultados do tratamento com metreleptina

	All Patients N = 112 (93F, 19M)		GL Patients N = 68 (51F, 17M)		PL Patients N = 44 (42F, 2M)	
	<i>Evidence of Issue Pre-MET</i> <i>n</i> ^a	<i>Post-MET Improvement</i> <i>n</i> (%) [<i>SE</i>] ^b	<i>Evidence of Issue Pre-MET</i> <i>n</i> ^a	<i>Post-MET Improvement</i> <i>n</i> (%) [<i>SE</i>] ^b	<i>Evidence of Issue Pre-MET</i> <i>n</i> ^a	<i>Post-MET Improvement</i> <i>n</i> (%) [<i>SE</i>] ^b
Impaired physical appearance ^c	86	52 (60) [5.3]	56	38 (68) [6.2]	30	14 (47) [9.1]
Disruption to female reproductive function ^d	45	20 (44) [7.4]	21	12 (57) [10.8]	24	8 (33) [9.6]
Heart						
Heart abnormality ^e	50	12 (24) [6]	36	11 (31) [7.7]	14	1 (7) [6.9]
Hypertension ^{f,g}	61	36 (59) [6.3]	35	27 (77) [7.1]	26	9 (35) [9.3]
Hyperphagia (n = 94, 62, 32) ^h	74	73 (99) [1.3]	51	51 (100) [0.0]	23	22 (96) [4.3]
Kidney						
Kidney abnormality ^{i,j}	71	19 (27) [5.3]	46	16 (35) [7]	25	3 (12) [6.5]
Elevated 24-hour protein excretion ^{k,l}	46	27 (59) [7.3]	34	23 (68) [8]	12	4 (33) [13.6]
Liver						
Liver abnormality ^{k,l}	105	38 (36) [4.7]	63	32 (51) [6.3]	42	6 (14) [5.4]
Elevated ALT ^{l,m}	57	48 (84) [4.8]	45	41 (91) [4.2]	12	7 (58) [14.2]
Elevated AST ^{l,m}	48	35 (73) [6.4]	38	30 (79) [6.6]	10	5 (50) [15.8]
Pancreatitis ^m	44	43 (98) [2.2]	21	20 (95) [4.6]	23	23 (100) [0]
Loss of ability to perform work/school ⁿ	48	36 (75) [6.3]	39	31 (79) [6.5]	9	5 (56) [16.6]
Caregiver work loss ^o	55	26 (47) [6.7]	45	25 (56) [7.4]	10	1 (10) [9.5]

A tabela 9 mostra a emergência de características durante o tratamento com metreleptina que não existiam antes do tratamento.

Tabela 9 - Emergência de características durante o tratamento com metreleptina

	All Patients N = 112 (93F, 19M)		GL Patients N = 68 (51F, 17M)		PL Patients N = 44 (42F, 2M)	
	<i>No Evidence of Issue pre-MET</i> <i>n</i> (%) ^a	<i>Evidence of Post-MET Emergent Issue</i> <i>n</i> (%) ^b	<i>No Evidence of Issue pre-MET</i> <i>n</i> (%) ^a	<i>Evidence of Post-MET Emergent Issue</i> <i>n</i> (%) ^b	<i>No Evidence of Issue pre-MET</i> <i>n</i> (%) ^a	<i>Evidence of Post-MET Emergent Issue</i> <i>n</i> (%) ^b
Impaired physical appearance ^c	26 (23)	4 (15)	12 (18)	2 (17)	14 (32)	2 (14)
Disruption to female reproductive function (n = 56, 27, 29) ^d	11 (20)	7 (64)	6 (22)	3 (50)	5 (17)	4 (80)
Heart abnormality ^{e,f}	62 (55)	15 (24)	32 (47)	9 (28)	30 (68)	6 (20)
Hypoglycemia ^h	N/A	16 (14)	N/A	10 (15)	N/A	6 (14)
Kidney abnormality ^{e,i}	41 (37)	20 (49)	22 (32)	11 (50)	19 (43)	9 (47)
Liver abnormality ^{e,j}	7 (6)	5 (71)	5 (7)	3 (60)	2 (5)	2 (100)
Pancreatitis ^h	68 (61)	1 (1)	47 (69)	0 (0)	21 (48)	1 (5)
Loss of ability to perform work/school ^l	64 (57)	0 (0)	29 (43)	0 (0)	35 (80)	0 (0)

A tabela 10 mostra os resultados atingidos na diabetes, hipertrigliceridemia e controlo da pressão arterial.

Tabela 10 – Controlo da diabetes, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial

	All Patients N = 112	GL Patients N = 68	PL Patients N = 44
Diabetes			
Any baseline anti-diabetic medication	100 (89.3)	57 (83.8)	43 (97.7)
Any new post-MET anti-diabetic medication ^a	90 (80.4)	54 (79.4)	36 (81.8)
Either baseline or post-MET anti-diabetic medication	108 (96.4)	64 (94.1)	44 (100)
<i>Medication discontinuation</i>			
Anti-diabetic medication discontinuation >12 months ^{b,c}	56 (51.9)	41 (64.1)	15 (34.1)
Metformin + insulin	1 (1.8)	1 (2.4)	0 (0)
Basal insulin	1 (1.8)	1 (2.4)	0 (0)
Bolus insulin	19 (33.9)	15 (36.6)	4 (26.7)
Metformin	35 (62.5)	24 (58.5)	11 (73.3)
Years to discontinuation, median {range}	2.8 {0–13.3}	3.2 {0–13.3}	2.1 {0.7–12.9}
<i>Response to treatment</i>			
Abnormal HbA1c% at baseline, $\geq 6.5\%$ ^d	83 (74.1)	52 (76.5)	31 (70.5)
Early responder, 20% reduction in HbA1c values by 1 year ^{e,f}	45 (54.2)	36 (69.2)	9 (29)
Stable response ^g	19 (22.9)	17 (32.7)	2 (6.5)
Late responder, 20% reduction in HbA1c values after 1 year ^e	13 (15.7)	7 (13.5)	6 (19.4)
Stable response ^g	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Response <20%	25 (30.1)	9 (17.3)	16 (51.6)
<i>Response summary^h</i>			
Achieved response (either medication discontinuation or laboratory value reduction)	66 (79.5)	46 (88.5)	20 (64.5)
<i>Insulin useⁱ</i>			
Baseline insulin use ^j	34 (32.4)	21 (33.3)	13 (31.0)
Total daily dose, median [IQR] units ^k	182.5 [106.3–547]	200 [150–1300]	100 [60–285]
Year 1 insulin use ^l	17 (16.2)	9 (14.3)	8 (19.0)
Total daily dose, median [IQR] units ^k	75 [55–150]	150 [60–165]	67.5 [54.8–102.5]
Triglyceride levels			
Any baseline triglyceride-lowering medication	58 (51.8)	28 (41.2)	30 (68.2)
Any post-MET initiation triglyceride-lowering medication ^a	45 (40.2)	18 (26.5)	27 (61.4)
Either baseline or post-MET triglyceride-lowering medication	73 (65.2)	35 (51.5)	38 (86.4)
<i>Medication discontinuation</i>			
Triglyceride-lowering medication discontinuation >12 months ^{b,m}	35 (47.9)	19 (54.3)	16 (42.1)
Statin + fibrates	3 (8.6)	0 (0)	3 (18.8)
Statin	5 (14.3)	3 (15.8)	2 (12.5)
Fibrates	26 (74.3)	15 (78.9)	11 (68.8)
Non-statin + non-fibrates ⁿ	1 (2.9)	1 (5.3)	0 (0)

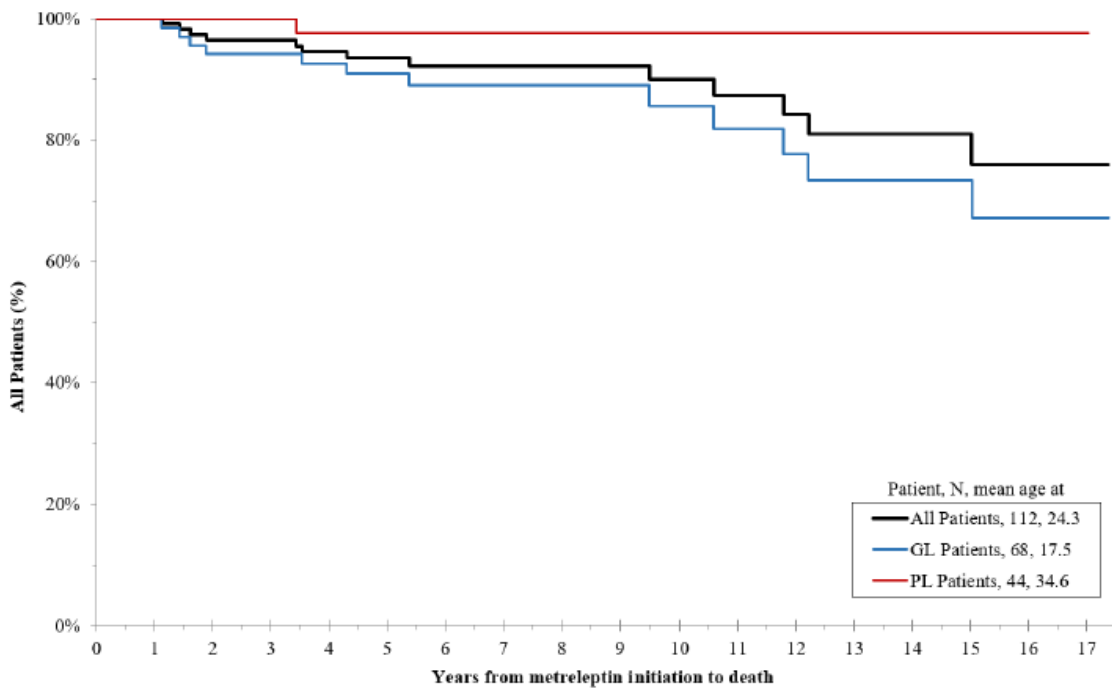
	All Patients N = 112	GL Patients N = 68	PL Patients N = 44
Years to discontinuation, median {range}	2.6 {0-14}	2.6 {0-14}	2.8 {0.4-12.9}
<i>Response to treatment</i>			
Abnormal laboratory value at baseline, >200 mg/dL ^o	89 (79.5)	52 (76.5)	37 (84.1)
Early responder, 20% reduction by 1 year ^{e,f}	67 (75.3)	44 (84.6)	23 (62.2)
Stable response ^g	44 (49.4)	29 (55.8)	15 (40.5)
Late responder, 20% reduction after 1 year ^e	8 (9)	2 (3.8)	6 (16.2)
Stable response ^g	3 (3.4)	2 (3.8)	1 (2.7)
Response <20%	14 (15.7)	6 (11.5)	8 (21.6)
<i>Response summary^h</i>			
Achieved response (either medication discontinuation or laboratory value reduction)	79 (88.8)	47 (90.4)	32 (86.5)
Hypertension			
Any baseline anti-hypertensive medication	35 (31.3)	18 (26.5)	17 (38.6)
Any post-MET initiation anti-hypertensive medication ^a	31 (27.7)	18 (26.5)	13 (29.5)
Either baseline or post-MET anti-hypertensive medication	53 (47.3)	28 (41.2)	25 (56.8)
<i>Medication discontinuation</i>			
Anti-hypertension medication discontinuation >12 months ^b	24 (45.3)	11 (39.3)	13 (52)
ACE Inhibitors	18 (75)	10 (90.9)	8 (61.5)
Angiotensin II Receptor Antagonists	5 (20.8)	1 (9.1)	4 (30.8)
ACE Inhibitors + Angiotensin II Receptor Antagonists	1 (4.2)	0 (0)	1 (7.7)
Years to discontinuation, median {range}	2.1 {0.4-13.5}	2.1 {0.4-13.3}	3 {0.4-13.5}
<i>Response to treatment</i>			
Hypertension at baseline ^c	62 (60.3)	36 (60.3)	26 (60.3)
Early responder, ≥1-stage improvement by 1 year ^{e,g}	46 (74.2)	28 (77.8)	18 (69.2)
Stable response ^t	13 (21)	8 (22.2)	5 (19.2)
Late responder, ≥1-stage improvement after 1 year ^e	15 (24.2)	7 (19.4)	8 (30.8)
Stable response ^t	3 (4.8)	1 (2.8)	2 (7.7)
No response	1 (1.6)	1 (2.8)	0 (0)
<i>Response summary^h</i>			
Achieved response (either medication discontinuation or laboratory value reduction)	61 (98.4)	35 (97.2)	26 (100)

A tabela 11 mostra análise da sobrevivência e mortalidade no estudo.

Tabela 11 – Sobrevivência e mortalidade no estudo

	All Patients N = 112	GL Patients N = 68	PL Patients N = 44
Age at metrelleptin initiation			
Mean (SD)	24.3 (15.4)	17.5 (11.4)	34.6 (15.2)
[Median] {Q1 - Q3}	[18.2] {14–34.6}	[15.4] {11.9–20.2}	[34.6] {18.9–45.9}
Years from metrelleptin initiation to last known status^a			
Mean (SD)	8.4 (4.5)	8.8 (4.7)	7.7 (4.2)
[Median] {Q1 - Q3}	[7.6] {4.5–11.7}	[8.1] {5.3–12.3}	[5.6] {4.3–10.8}
Age at last known status^a			
Mean (SD)	32.6 (16.2)	26.3 (12.9)	42.4 (16.2)
[Median] {Q1 - Q3}	[27.1] {20.5–44.7}	[24.3] {18.9–29.2}	[42.6] {28.7–56.2}
<i>Survival</i>			
Patients still alive, n (%)^b			
Yes	94 (83.9)	55 (80.9)	39 (88.6)
No	13 (11.6)	12 (17.6)	1 (2.3)
Uncertain	5 (4.5)	1 (1.5)	4 (9.1)
Years from first GL/PL symptoms to death			
Kaplan-Meier Mean (SE)	15.4 (0.5)	14.7 (0.7)	16.7 (0.3)
Patients who died, n			
	13	12	1
Age at metrelleptin initiation			
Mean (SD)	24.2 (15.3)	23.9 (16)	27.7 (N/A)
[Median] {Q1 - Q3}	[17.7] {15.1–27.7}	[17.4] {14.9–27.7}	[3.4] {N/A}
Years from metrelleptin initiation to death			
Mean (SD)	6.3 (4.9)	6.5 (5)	3.4 (N/A)
[Median] {Q1 - Q3}	[4.3] {1.9–10.6}	[4.8] {1.8–11.2}	[27.7] {N/A}
Age at death			
Mean (SD)	30.5 (15.6)	30.4 (16.2)	31.2 (N/A)
[Median] {Q1 - Q3}	[25.3] {20.1–31.2}	[24.5] {19.7–37.4}	[31.2] {N/A}
Potential contributing factors of death, n (%)			
End stage liver disease	4 (30.8)	4 (33.3)	0 (0)
End stage renal disease	2 (15.4)	2 (16.7)	0 (0)
Cardiac failure	2 (15.4)	2 (16.7)	0 (0)
Cardiac failure and kidney failure	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0)
Hepatorenal failure	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0)
Lymphoma	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0)
Respiratory failure	1 (7.7)	0 (0)	1 (100)
Unknown	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0)

A figura 2 mostra a análise da sobrevivência após início da metreleptina.



Source: LRT Follow-Up Study Medical Chart Data Collection

Abbreviations: GL, generalized lipodystrophy; LRT, leptin replacement therapy; NIH, National Institutes of Health; PL, partial lipodystrophy.

Figura 2 - Análise da sobrevivência após início da metreleptina

Estudo da História Natural da Lipodistrofia (4)

Estudo com o objetivo de descrever a história natural dos doentes com lipodistrofia generalizada ou parcial não relacionada com a infeção por HIV;

Trata-se de um estudo retrospectivo de seguimento de doentes com LD de hospitais de 3 países (EUA, Turquia e Brasil).

Dados incluídos

Os dados utilizados neste estudo são os dados clínicos existentes nos registos clínicos dos doentes com LD.

Desenho do estudo

A figura 3 mostra o desenho do estudo.

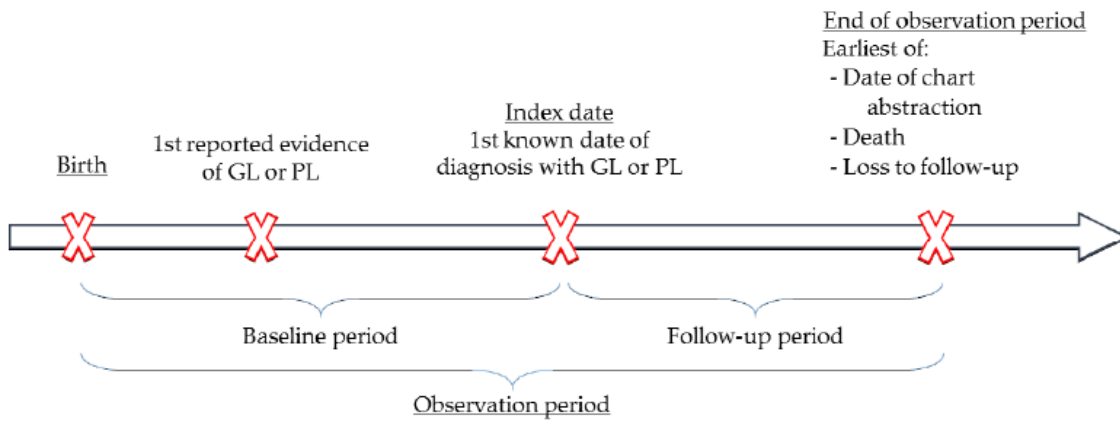


Figura 3 – Desenho do estudo

Colheita de dados

Foram colhidos os dados de todos os doentes com LD seguidos nos hospitais antes de 1 de janeiro de 2015. Foram incluídos também os doentes com morte antes da data de colheita dos registos.

A tabela 12 inclui os dados que foram colhidos no estudo.

Tabela 12 – Dados colhidos no estudo

- Physician and practice characteristics
- Patient demographics
- Clinical characteristics
- Physical characteristics
- Vital signs
- Laboratory results
- Medication use
- Complications and comorbidities
- Mortality and causes of death
- Healthcare resource utilization

A tabela 13 mostra os *outcomes* e o timing de avaliação

A Tabela 13 – Outcomes e o timing de avaliação

Outcome	Date of chart abstraction	Baseline period ¹	Follow-up period ²	Observation period ³
Physician and practice characteristics	✓			
Patient demographics	✓			
Clinical characteristics	✓			
Physical characteristics		✓ ⁴	✓ ⁵	
Vital signs		✓ ⁴	✓ ⁵	
Laboratory results		✓ ^{4,6}		✓ ⁷
Medication use		✓		
Organ abnormalities		✓		✓
Complications and comorbidities		✓		✓
Mortality and causes of death				✓
Healthcare resource utilization			✓ ⁸	

[1] The baseline period spanned between birth and the index date.

[2] The follow-up period spanned between the index date of chart abstraction, death, or loss to follow-up, whichever occurred first.

[3] The observation period included the baseline period and the follow-up period.

[4] Recorded at the first recorded visit following initial GL/PL symptoms, assuming it occurred on or before the first GL/PL diagnosis.

[5] Recorded at the last visit (or last visit when these characteristics were recorded).

[6] If multiple lab values were available, the one closest to diagnosis was used.

[7] Closest result to the first GL/PL diagnosis

[8] During the last year of the follow-up period.

Análise estatística

Foi efetuada uma análise estatística descritiva dos dados colhidos ao longo do tempo.

Foi avaliado o tempo até ao outcome e a progressão da doença.

Características basais dos doentes no estudo

Foram obtidos dados de 230 doentes com LD.

A tabela 14 mostra a distribuição dos doentes pelos centros hospitalares incluídos.

Tabela 14 - Distribuição dos doentes pelos centros

Data abstraction site, n (%)	All (N=230)	GL (N=81)	PL (N=149)
National Institutes of Health	66 (28.7%)	23 (28.4%)	43 (28.9%)
University of Michigan	32 (13.9%)	1 (1.2%)	31 (20.8%)
Dokuz Eylul University	80 (34.8%)	32 (39.5%)	48 (32.2%)
Federal University of Ceará	23 (10.0%)	19 (23.5%)	4 (2.7%)
Universidade de São Paulo – Campus Ribeirão Preto	29 (12.6%)	6 (7.4%)	23 (15.4%)

A figura 4 mostra os timings de obtenção dos dados dos doentes.

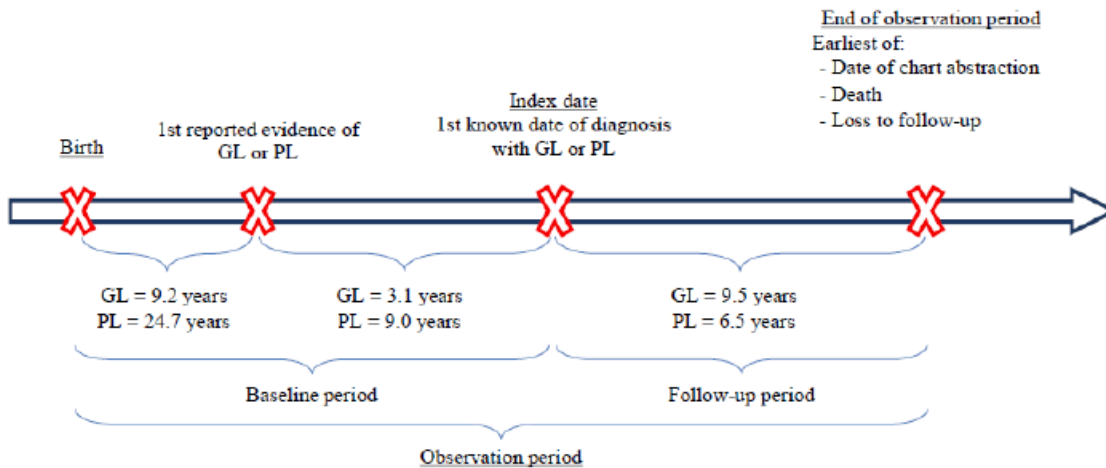


Figura 4 - Timings de obtenção dos dados dos doentes.

A tabela 15 mostra as características clínicas dos doentes.

Tabela 15 - Características clínicas dos doentes

Type of lipodystrophy, n (%)	All (N=230)	GL (N=81)	PL (N=149)
Acquired generalized lipodystrophy	7 (3.0%)	7 (8.6%)	-
Acquired partial lipodystrophy	28 (12.2%)	-	28 (18.8%)
Congenital generalized lipodystrophy	72 (31.3%)	72 (88.9%)	-
Familial partial lipodystrophy	121 (52.6%)	-	121 (81.2%)
Generalized progeroid lipodystrophy	2 (0.9%)	2 (2.5%)	-

Os doentes com LD generalizada apresentavam na avaliação basal alteração da aparência muscular 91,4%, ausência de gordura na face 82,4%, hepatomegalia 70,6%, veias proeminentes 68,0% e acantose *nigricans* em 54,3%.

Os doentes com LD parcial apresentam veias proeminentes 73,9%, alteração da aparência muscular 67,2%, acantose *nigricans* em 49,2%, falta de gordura na face em 36,2% e hepatomegalia em 35,7%.

Características dos doentes no seguimento

A tabela 16 mostra as características físicas na última visita do estudo.

Tabela 16 – Características físicas na última visita

Physical characteristic, n/n _{assessed} (%)	All (N=230)	GL (N=81)	PL (N=149)
Acanthosis nigricans	94/186 (50.5%)	49/72 (68.1%)	45/114 (39.5%)
Acromegaloid features	38/149 (25.5%)	30/64 (46.9%)	8/85 (9.4%)
Lack of fat in face	105/190 (55.3%)	60/70 (85.7%)	45/120 (37.5%)
Hepatomegaly	128/190 (67.4%)	65/74 (87.8%)	63/116 (54.3%)
Muscular appearance	156/205 (76.1%)	71/77 (92.2%)	85/128 (66.4%)
Prominent veins	110/149 (73.8%)	47/59 (79.7%)	63/90 (70.0%)
Prognathism	19/134 (14.2%)	18/57 (31.6%)	1/77 (1.3%)
Splenomegaly	39/168 (23.2%)	22/62 (35.5%)	17/106 (16.0%)

A tabela 17 mostra as anomalias dos órgãos no período de observação do estudo.

Tabela 17 - Anomalias dos órgãos no período de observação do estudo

Organ abnormality, n (%)	All (N=230)	GL (N=81)	PL (N=149)
Liver	167 (72.6%)	71 (87.7%)	96 (64.4%)
Hepatic steatosis	138 (60.0%)	55 (67.9%)	83 (55.7%)
Hepatomegaly	99 (43.0%)	57 (70.4%)	42 (28.2%)
Cirrhosis	8 (3.5%)	5 (6.2%)	3 (2.0%)
Kidney	103 (44.8%)	46 (56.8%)	57 (38.3%)
Albuminuria	50 (21.7%)	24 (29.6%)	26 (17.4%)
Nephropathy	49 (21.3%)	21 (25.9%)	28 (18.8%)
Proteinuria	37 (16.1%)	19 (23.5%)	18 (12.1%)
Heart	72 (31.3%)	29 (35.8%)	43 (28.9%)
Cardiac arrhythmia	11 (4.8%)	3 (3.7%)	8 (5.4%)
Left ventricular hypertrophy	10 (4.3%)	9 (11.1%)	1 (0.7%)
Pancreas (pancreatitis)	30 (13.0%)	8 (9.9%)	22 (14.8%)

A figura 5 mostra o tempo até à primeira anomalia de órgão estratificado pelo tipo de lipodistrofia.

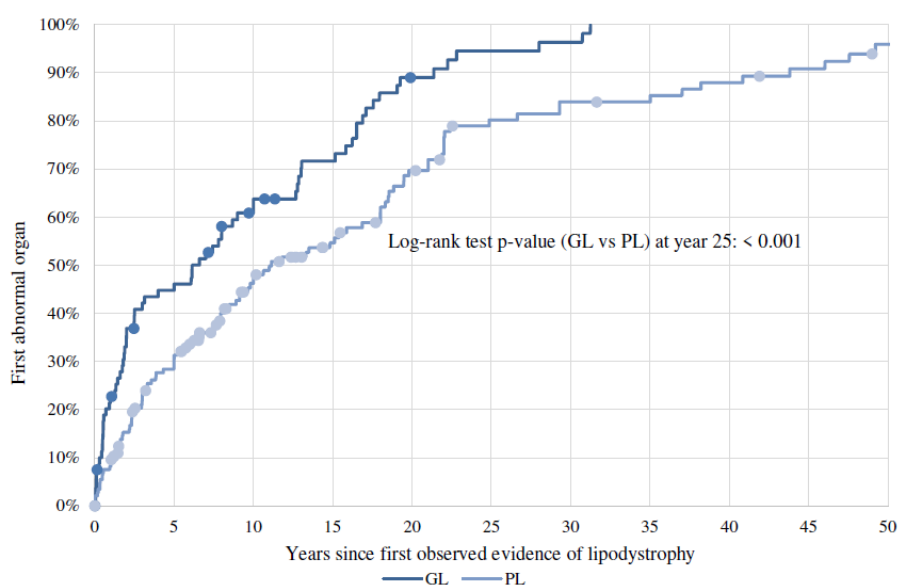


Figura 5 – Tempo até à primeira anomalia de órgão estratificado pelo tipo de lipodistrofia.

A figura 6 mostra o tempo até à progressão da doença estratificado pelo tipo de lipodistrofia.

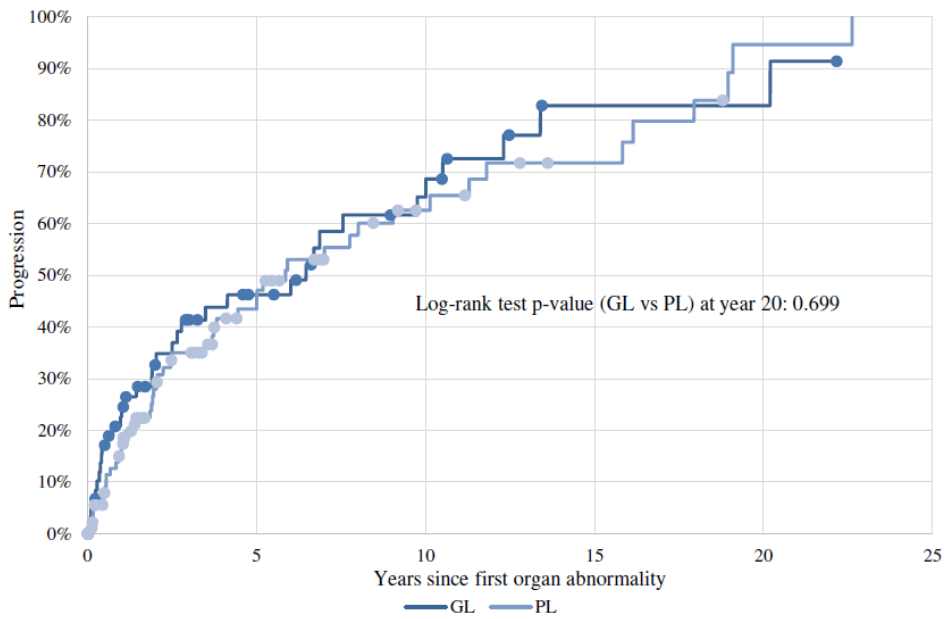


Figura 6 - Tempo até à progressão da doença estratificado pelo tipo de lipodistrofia.

A figura 7 mostra a sobrevida global estratificada por tipo de lipodistrofia.

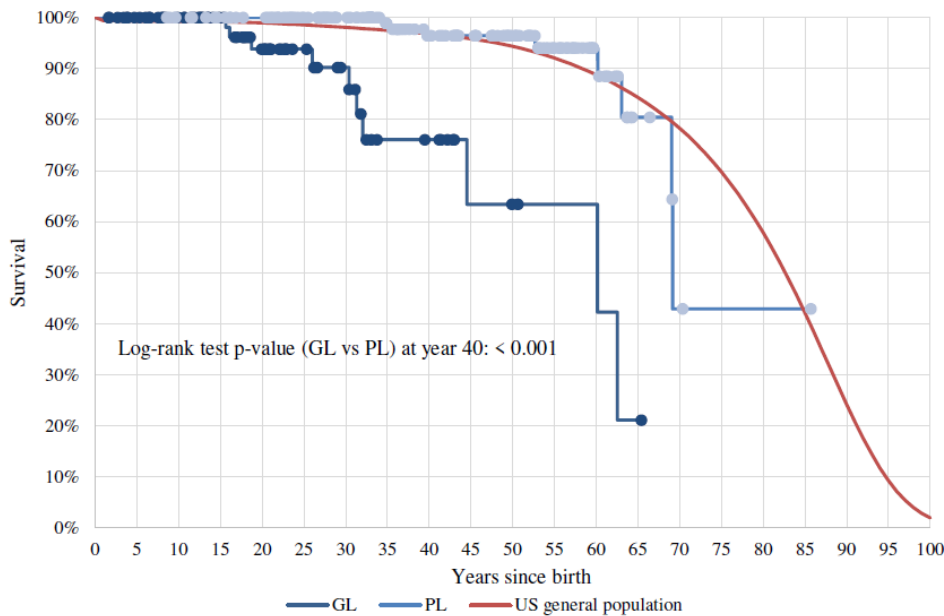


Figura 7 - Sobrevida global estratificada por tipo de lipodistrofia.

Crêterios de inclusão no estudo comparativo

Todos os doentes no estudo de seguimento da metreleptina com a informa o das variáveis do estudo na visita basal são elegíveis para serem includidos e todos os doentes no estudo de história natural são elegíveis para o *matching*.

Dos 112 doentes do estudo de seguimento da metreleptina 9 não possuem todos os dados necessários na altura da visita basal.

Características dos doentes includidos no estudo comparativo

A tabela 18 mostra as características dos 103 doentes do estudo de seguimento do tratamento com a metreleptina includidos.

Tabela 18 - Características dos doentes do estudo de seguimento do tratamento com a metreleptina includidos

	Included Patients N=103	Included GL Patients N=62	Included PL Patients N=41
Age at metreleptin initiation			
Mean (SD)	24.7 (15.7)	17.7 (11.7)	35.2 (15.2)
[Median] {Q1 - Q3}	[18.4] {14.5–35.0}	[15.7] {12.0–20.2}	[34.8] {19.4–46.2}
Years from metreleptin initiation to last known status			
Mean (SD)	7.8 (4.6)	8.5 (4.8)	6.9 (4.2)
[Median] {Q1 - Q3}	[6.6] {4.3–11.0}	[7.8] {5.2–12.1}	[5.2] {3.9–9.8}
Age at last known status			
Mean (SD)	32.5 (16.0)	26.2 (12.5)	42.1 (16.1)
[Median] {Q1 - Q3}	[27.8] {20.6–43.5}	[24.1] {19.1–29.3}	[42.3] {29.1–55.8}
Age at first lipodystrophy symptoms			
Mean (SD)	13.72 (11.54)	8.84 (7.34)	20.74 (12.87)
[Median] {Q1 - Q3}	[12.07] {7.3–17.0}	[8.86] {1.5–13.0}	[17.22] {13.0–24.3}
Survival			
Patients alive at the end of observation			
Yes	91	51	40
No	12	11	1

A tabela 19 compara as características dos doentes tratados e não tratados.

Tabela 19 - Características dos doentes tratados e não tratados

	Treated N=103	Untreated N=230	T-test P-value
Age at first symptoms (mean)	13.8	19.2***	<0.001
Number of abnormalities at start of treatment or ever observed (mean)	2.874	2.000***	<0.001
% Male	15.534	30.435***	0.002
% GL	60.194	35.217***	<0.001
Mortality (%)	11.650	7.826	0.295
Last observed blood triglycerides level (mean)	468	541	0.659
Last observed HbA1c level (mean)	7.313	7.131	0.483
Pancreatitis present at start of treatment, or ever observed (%)	40.777	13.043	0.556
Heart abnormality at start of treatment, or ever observed (%)	46.602	31.304***	<0.001
Liver abnormality at start of treatment, or ever observed (%)	95.146	72.609***	<0.001
Kidney abnormality at start of treatment, or ever observed (%)	66.990	44.783*	0.089
Elevated HbA1c at start of treatment, or ever observed (%)	78.641	51.304***	<0.001

Notes: *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

A figura 8 mostra as características dos doentes tratados e não tratados.

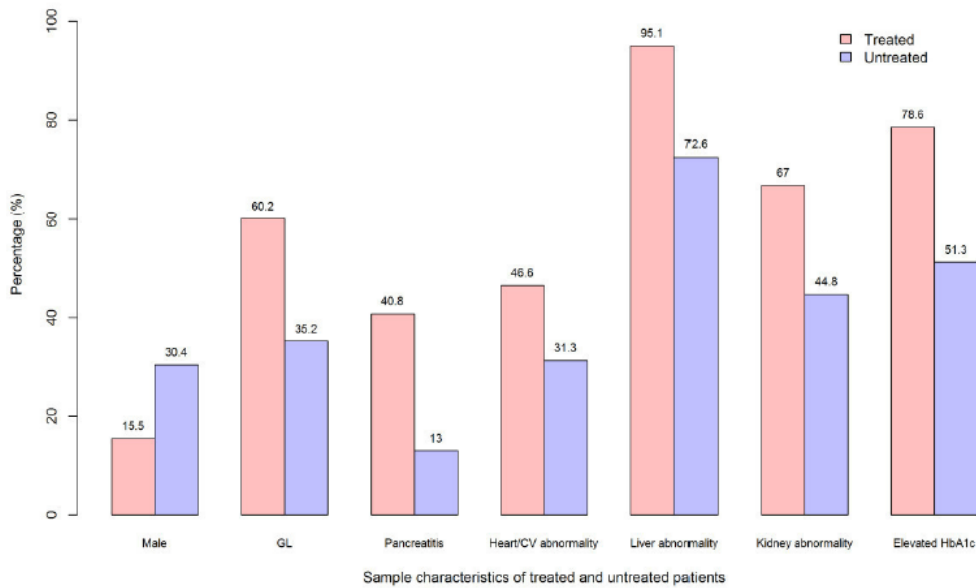


Figura 8 - Características dos doentes tratados e não tratados

A figura 9 mostra a idade do primeiro sintoma dos doentes tratados e não tratados.

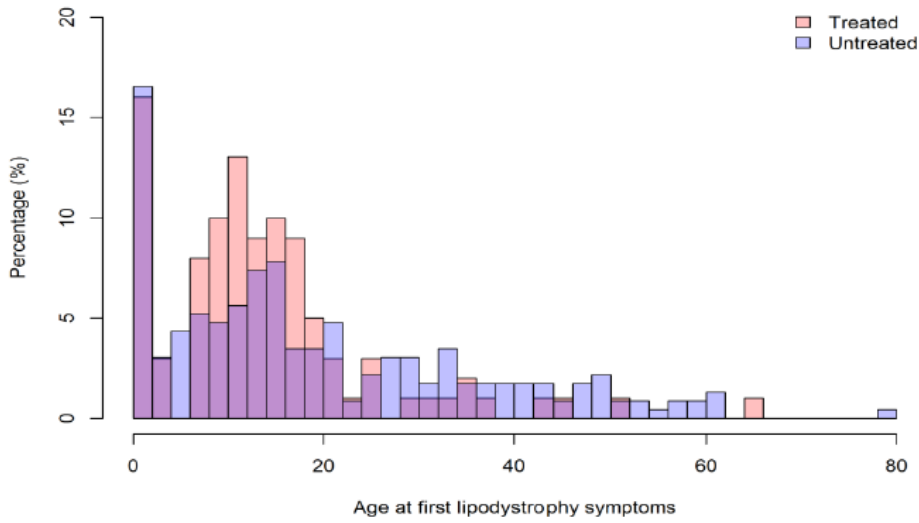


Figura 9 - Idade do primeiro sintoma dos doentes tratados e não tratados.

A figura 10 mostra o número de anomalias nos doentes tratados e não tratados.

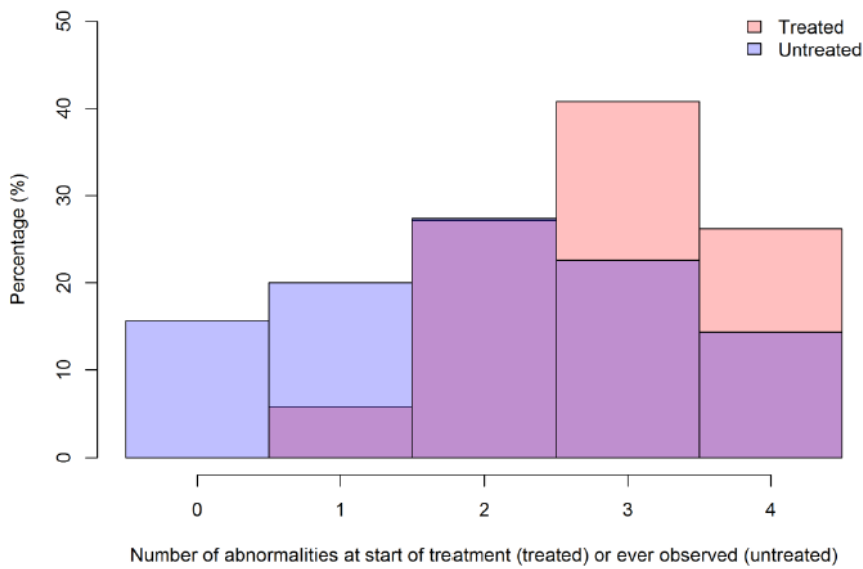


Figura 10 - Número de anomalias nos doentes tratados e não tratados.

A figura 11 apresenta o valor dos triglicéridos nos doentes tratados e não tratados.

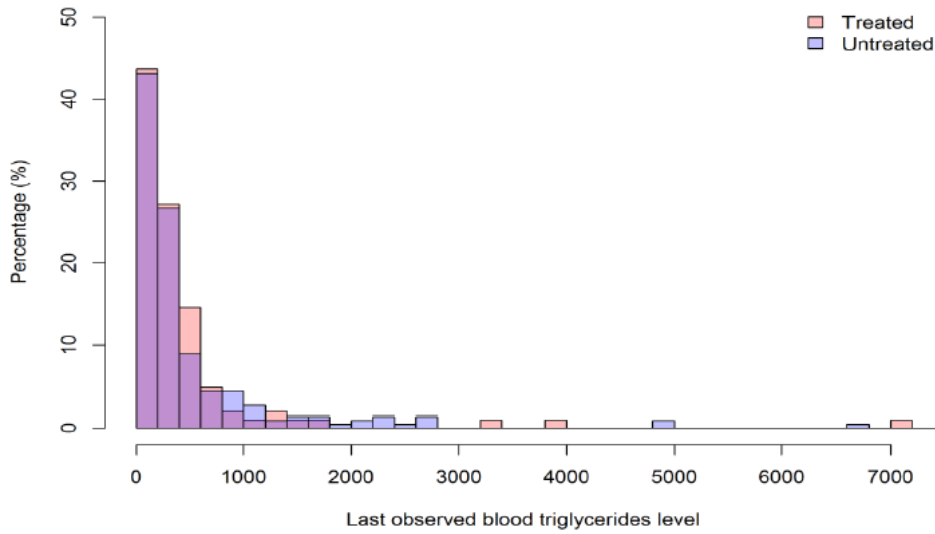


Figura 11 - Valor dos triglicéridos nos doentes tratados e não tratados.

A figura 12 mostra o valor da HgbA1c nos doentes tratados e não tratados.

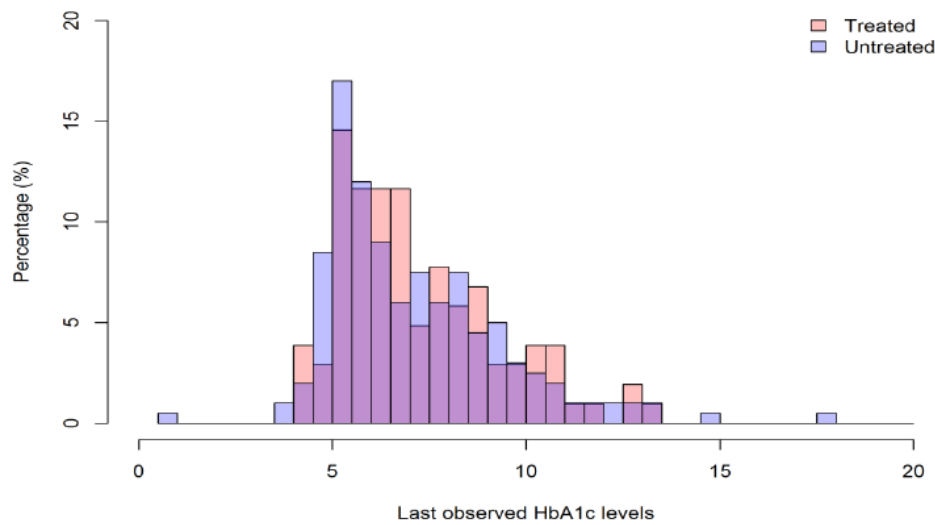


Figura 12 - Valor da HgbA1c nos doentes tratados e não tratados.

Matching

O *matching* foi efetuado através de um algoritmo que incluiu a idade, o género, o tipo de LD, o número de anomalias de órgão e se os doentes tinham ou não os níveis de HgbA1c elevados. Estas variáveis foram escolhidas dado o seu impacto quer na mortalidade quer na progressão da doença. A tabela 20 mostra as características de *matching* utilizadas.

Tabela 20 – Parâmetros especificados para o *matching*

	Baseline choice
Methodology	
Number of times untreated patients can be matched	2
Replacement of patient-histories in eligible matching pool	Replacement allowed
Sample used for calculating covariance matrix for matching	Untreated patients
Minimum remaining observation time for patient-histories	6 months
Data	
Untreated patient sample	All patients
Exclusion of treated patients with missing baseline data	Patients without confirmed baseline status are excluded
Inclusion of untreated patients with missing HbA1c data	Missing data interpreted as normal HbA1c level
Clinical	
Method of including HbA1c as matching variable	HbA1c status included as separate matching variable
Elevated HbA1c threshold	6.5%

Análise estatística

A análise primária foi realizada baseada em modelos de regressão usados para analisar os dados de sobrevivência e determinar se os doentes tratados com metreleptina apresentam um risco de mortalidade e progressão da doença menor que os não tratados. O modelo de proporção de Cox foi utilizado para estimar a relação entre os diferentes riscos que afetam os doentes tratados e não tratados.

Os eventos considerados de interesse para o estudo são a mortalidade e a progressão da doença.

A sobrevida dos doentes tratados e não tratados foi analisada usando curvas de *Kaplan-Meier* para a amostra total e para os doentes com LD generalizada apenas.

A análise de Cox é efetuada para analisar os fatores que podem afetar a mortalidade dos doentes para além do tratamento, sendo incluídas as seguintes variáveis na análise: um indicador do estado de tratamento, a idade de início do tratamento ou a idade dos doentes quando foram incluídos no *matching*, o género, o tipo de LD, os indicadores de anomalia cardíaca, renal e a elevação da HgbA1c, o número de anomalias. O coeficiente de interesse nesta análise é o coeficiente do indicador de estado do tratamento que mede o HR associado ao tratamento.

Outra estimativa utilizando o modelo de Cox estima o efeito do tratamento na progressão da doença, definida como o desenvolvimento de uma anomalia adicional. Para cada estágio de limitação este modelo avalia se os doentes tratados estão a um risco menor de progressão que os não tratados. Os eventos de progressão considerados são se os doentes desenvolvem uma 2ª, 3ª ou 4ª anomalia. Os modelos fazem um controlo para os dados demográficos e para as características que podem afetar a progressão. As características incluídas são um indicador para o tratamento, a idade de aparecimento dos sintomas de LD, o género e o tipo de LD. O coeficiente de interesse nesta análise é o coeficiente do indicador de estado do tratamento que mede o HR associado ao tratamento.

Foi ainda utilizado um modelo de progressão de *Markov* para a progressão da doença e da mortalidade. Utilizando um modelo estatístico diferente para estudar o efeito do tratamento, esta análise serve para confirmar os resultados obtidos pelo modelo de Cox.

Resultados do grupo total

A tabela 21 mostra que as principais características da doença foram bem equilibradas no estudo.

Tabela 21 – Características basais dos doentes incluídos no *matching*

	Treated (LRT) N=103	Untreated (Matched GL/PL) N=103	T-test P-value
Age at first symptoms (mean)	13.8	15.2	0.449
Age at start of treatment (mean)	24.7	27.5	0.198
Number of organ abnormalities at start of treatment (mean)	2.087	2.000	0.415
% male	0.155	0.165	0.850
% GL	0.602	0.573	0.673
Blood triglycerides level	1303	1055	0.578
Pancreatitis present at start of observation	0.408	0.117***	<0.001
Heart abnormality at start of observation	0.466	0.369	0.159
Liver abnormality at start of observation	0.951	0.922	0.393
Kidney abnormality at start of observation	0.670	0.709	0.549
Elevated HbA1c (≥ 6.5%) at start of observation	0.786	0.786	1.000
Number of patients with record of blood triglycerides level	102	42	

Notes: *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Columns report the sample characteristics of treated patients and matched patient-histories (untreated) in the matching that minimizes the sum of Mahalanobis distances from 1,000 trials in which the order of treated patients was randomized.

A análise efetuada mostra que os doentes tratados possuem uma redução significativa do risco de mortalidade, com um HR de 0,281, p=0,017 (Figura 13 e tabela 22).

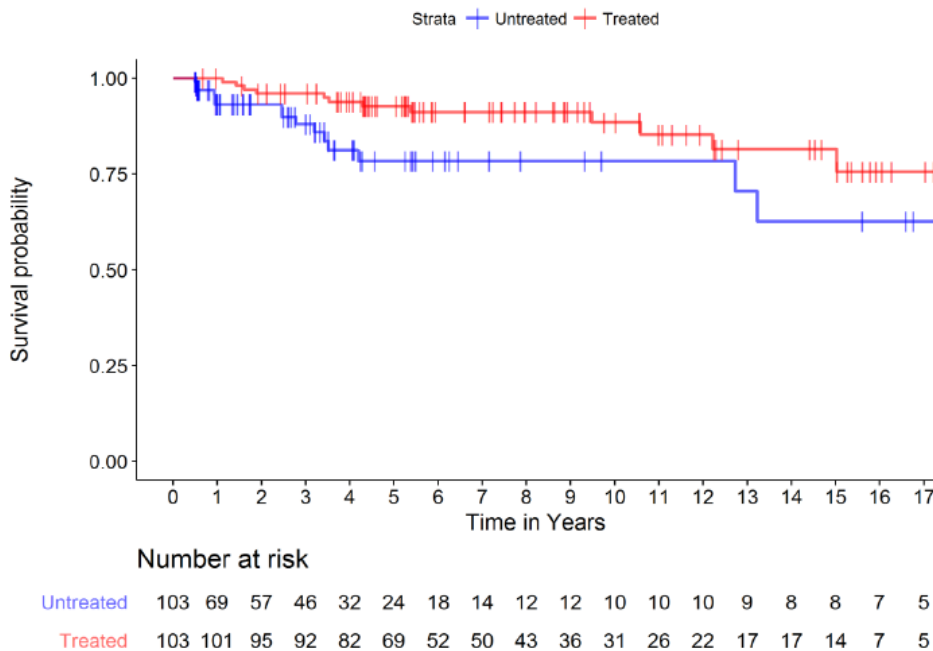


Figura 13 – Curvas de sobrevivência dos doentes tratados e não tratados.

Tabela 22 – Modelo de Cox da Mortalidade

	Hazard Ratio	P-value
Patient is treated	0.281**	0.017
Patient is male	2.107*	0.094
Patient has GL	4.866**	0.038
Age at start of observation	1.026	0.176
Heart abnormality at start of observation	2.696	0.310
Kidney abnormality at start of observation	3.411	0.263
Number of abnormalities at start of observation	0.871	0.84

Cox Proportional Hazards Test

	Chi-Square	P-value
Treated	0.053	0.817
Global	2.176	0.975

Notes: *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

O efeito do tratamento na progressão da doença foi medido pelo número de anomalias que os doentes desenvolvem (Tabela 23). Os doentes tratados não apresentam uma redução significativa de risco de progressão de 1 para 2 anomalias (HR=0,695, p=0,547), mas apresentam uma redução significativa de progressão da doença de 2 para 3 anomalias (HR=0,461, p=0,009) e de 3 para 4 anomalias (HR=0,443, p=0,007).

Tabela 23 – Modelo de Cox da progressão da doença

	Effect of Treatment on Developing 2 nd Abnormality		Effect of Treatment on Developing 3 rd Abnormality		Effect of Treatment on Developing 4 th Abnormality	
	Hazard Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
Patient is treated	0.695	0.547	0.463***	0.009	0.433***	0.007
Patient is male	0.743	0.414	1.081	0.828	0.908	0.837
Patient has GL	1.430	0.25	1.420	0.24	0.900	0.778
Age at first symptoms	1.013	0.258	1.005	0.624	1.006	0.661

Dos 60 doentes com 1 anomalia, 3 em 4 (75%) dos doentes tratados e 54 de 56 (96,4%) dos não tratados desenvolvem uma 2ª anomalia.

Dos 89 doentes da amostra com 2 anomalias, 16 dos 31 (51,6%) dos doentes tratados e 46 de 58 (79,3%) dos doentes não tratados desenvolvem uma 3ª anomalia.

Dos 104 doentes com 3 anomalias, 21 dos 58 (36,2%) dos doentes tratados e 23 dos 46 (50%) dos doentes não tratados desenvolvem uma 4ª anomalia.

Resultados do grupo da LD generalizada

A tabela 24 mostra as características basais dos doentes emparelhados com LD generalizada.

Tabela 24 - Características basais dos doentes emparelhados com LD generalizada.

	Treated (LRT) N=62	Untreated (Matched GL/PL) N=62	T-test P-value
Age at first symptoms (mean)	9.03	8.19	0.621
Age at start of treatment (mean)	17.7	19.3	0.451
Number of organ abnormalities at start of treatment (mean)	2.226	1.952*	0.065
% male	0.226	0.258	0.678
% GL	1.000	1.000	1.000
Blood triglycerides level	1354	427***	0.003
Pancreatitis present at start of observation	0.339	0.129***	0.006
Heart abnormality at start of observation	0.565	0.323***	0.006
Liver abnormality at start of observation	0.935	0.903	0.513
Kidney abnormality at start of observation	0.726	0.726	1.000
Elevated HbA1c at start of observation	0.790	0.758	0.671
Number of patients with record of blood triglycerides levels	61	21	

Notes: *p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01

Columns report the sample characteristics of treated patients and matched patient-histories (untreated) in the matching that minimizes the sum of Mahalanobis distances from 1,000 trials in which the order of treated patients was randomized.

A análise efetuada mostra que os doentes tratados possuem uma redução significativa do risco de mortalidade, com um HR de 0,286, p=0,015 (Figura 14 e tabela 25).

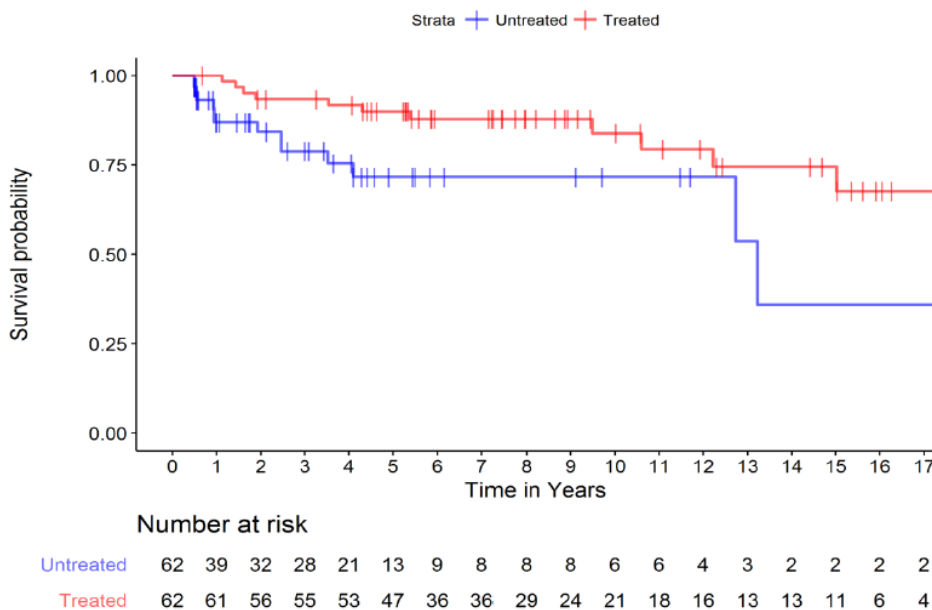


Figura 15 – Curvas de sobrevivência dos doentes tratados e não tratados com LD generalizada

Tabela 25 – Modelo de Cox da Mortalidade

	Hazard Ratio	P-value
Patient is treated	0.286**	0.015
Patient is male	0.680	0.647
Age at start of observation	1.032	0.106
Heart abnormality at start of observation	3.285	0.133
Kidney abnormality at start of observation	1.716	0.580
Elevated HbA1c at start of observation	2.520	0.540
Number of abnormalities at start of observation	0.624	0.394

O efeito do tratamento na progressão da doença foi medido pelo número de anomalias que os doentes desenvolvem (Tabela 26). Os doentes tratados não apresentam uma redução significativa de risco de progressão de 1 para 2 anomalias (HR=0,368, p=0,330), mas apresentam uma redução significativa de progressão da doença de 2 para 3 anomalias (HR=0,294, p=0,005) e de 3 para 4 anomalias (HR=0,393, p=0,029).

Tabela 26 – Modelo de Cox da progressão da doença

	Effect of Treatment on Developing 2 nd Abnormality		Effect of Treatment on Developing 3 rd Abnormality		Effect of Treatment on Developing 4 th Abnormality	
	Hazard Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
Patient is treated	0.368	0.330	0.294***	0.005	0.393**	0.029
Patient is male	1.156	0.719	1.041	0.920	0.590	0.349
Age at first symptoms	1.022	0.181	1.026*	0.064	1.009	0.733

Modelo de Markov

Este modelo confirma a tendência para redução da mortalidade e progressão da doença com o tratamento.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

➤ Doentes com LD generalizada

HgbA1c (Importante – 6)

- A redução da HgbA1c com a metreleptina foi de 2,2% (IC 95% -2,7 a -1,6%), $p < 0,001$.
- O tratamento com metreleptina resultou na melhoria da HgbA1c superior a 20% em 82,7% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no *outcome* redução da HgbA1c.

Triglicéridos (Importante – 5)

- No ensaio clínico com metreleptina a redução de triglicéridos foi de 32,1%, $p = 0,001$.
- O tratamento com metreleptina resultou na redução de triglicéridos superior a 20% em 88,5% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no *outcome* triglicéridos.

Níveis de insulina (Importante - 5)

- Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.

Marcadores da esteatose hepática e esteato-hepatite (Importante – 5)

- O tratamento com metreleptina resultou na melhoria da anomalia hepática em 51% dos doentes, dos valores de ALT em 91% dos doentes e dos valores de AST em 79% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no *outcome* marcadores da esteatose hepática e esteato-hepatite.

Níveis de glicose plasmática em jejum (Importante – 5)

- No ensaio de metreleptina ocorreu uma redução de 20% dos níveis de glicemia em jejum.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome níveis de glicose plasmática em jejum.

Utilização de terapêutica antidiabética concomitante (Importante – 5)

- O tratamento com metreleptina resultou na descontinuação da terapêutica antidiabética concomitante em 64,1% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome utilização de terapêutica antidiabética concomitante.

Aparência Física (Importante – 5)

- O tratamento com metreleptina resultou na melhoria da aparência física em 68% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome aparência física.

Hiperfagia (Importante – 5)

- O tratamento com metreleptina resultou na melhoria da hiperfagia em 100% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome hiperfagia.

Incapacidade laboral/escolar (Importante – 5)

- O tratamento com metreleptina resultou na melhoria da incapacidade laboral/escolar em 79% dos doentes.

Myalepta (Metreleptina)

- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome incapacidade laboral/escolar.

Pancreatite (Importante – 5)

- O tratamento com metreleptina resultou na melhoria da pancreatite em 95% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome pancreatite.

Utilização de terapêutica antidislipidémica concomitante (Importante – 5)

- O tratamento com metreleptina resultou na descontinuação da terapêutica antidislipidémica concomitante em 54,3% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome utilização de terapêutica antidislipidémica concomitante.

Proteinúria 24h (Importante – 5)

- O tratamento com metreleptina resultou na melhoria da proteinúria de 24h em 68% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome proteinúria.

Mortalidade (Crítica – 9)

- Na análise comparativa entre o grupo de doentes tratados com metreleptina e um grupo de controlos históricos com LD generalizada com uma redução de risco de mortalidade com a metreleptina HR 0,286, p=0,015.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome mortalidade.

Morbilidade relacionada com a diabetes (Crítica – 8)

- Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Qualidade de vida (Crítica – 7)

- Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Taxa de eventos adversos (Importante – 6)

- Ocorreram eventos adversos em 10% dos doentes tratados com metreleptina. Não existem dados comparativos.
- Assim, não existe evidencia de dano adicional da metreleptina no outcome taxa de eventos adversos.

Taxa de eventos adversos graves (Critico – 7)

- Ocorreram eventos adversos graves em 10% dos doentes tratados com metreleptina. Não existem dados comparativos.
- Assim, não existe evidencia de dano adicional da metreleptina no outcome taxa de eventos adversos graves.

Interrupção do tratamento por eventos adversos (Importante – 6)

- Durante o estudo com utilização de metreleptina apenas 1,5% dos doentes interromperam o tratamento por eventos adversos.
- Assim, não existe evidência de dano adicional da metreleptina no outcome interrupção do tratamento por eventos adversos.

➤ Doentes com LD parcial

HgbA1c (Importante – 6)

- A redução da HgbA1c com a metreleptina foi de 0,9% (IC 95% -a -0,4%), $p < 0,001$.
- O tratamento com metreleptina resultou na melhoria da HgbA1c superior a 20% em 48,4% dos doentes.

Myalepta (Metreleptina)

- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome redução da HgbA1c.

Triglicéridos (Importante – 5)

- No ensaio clínico com metreleptina a redução de triglicéridos foi de 37,4%, $p < 0,001$.
- O tratamento com metreleptina resultou na redução de triglicéridos superior a 20% em 78,4% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome triglicéridos.

Níveis de insulina (Importante - 5)

- Não existe evidencia disponível para avaliar este outcome.

Marcadores da esteatose hepática e esteato-hepatite (Importante – 5)

- O tratamento com metreleptina resultou na melhoria da anomalia hepática em 14% dos doentes, dos valores de ALT em 58% dos doentes e dos valores de AST em 50% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome marcadores da esteatose hepática e esteato-hepatite.

Níveis de glicose plasmática em jejum (Importante – 5)

- No ensaio de metreleptina ocorreu uma redução de 13% dos níveis de glicémia em jejum.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome níveis de glicose plasmática em jejum.

Utilização de terapêutica antidiabética concomitante (Importante – 5)

- O tratamento com metreleptina resultou na descontinuação da terapêutica antidiabética concomitante em 34,1% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome utilização de terapêutica antidiabética concomitante.

Aparência Física (Importante – 5)

- O tratamento com metotrexato resultou na melhoria da aparência física em 47% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metotrexato no outcome aparência física.

Hiperfagia (Importante – 5)

- O tratamento com metotrexato resultou na melhoria da hiperfagia em 96% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metotrexato no outcome hiperfagia.

Incapacidade laboral/escolar (Importante – 5)

- O tratamento com metotrexato resultou na melhoria da incapacidade laboral/escolar em 56% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metotrexato no outcome incapacidade laboral/escolar.

Pancreatite (Importante – 5)

- O tratamento com metotrexato resultou na melhoria da pancreatite em 100% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metotrexato no outcome pancreatite.

Utilização de terapêutica antilipídica concomitante (Importante – 5)

- O tratamento com metotrexato resultou na descontinuação da terapêutica antilipídica concomitante em 42,1% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metotrexato no outcome utilização de terapêutica antilipídica concomitante.

Proteinúria 24h (Importante – 5)

- O tratamento com metreleptina resultou na melhoria da proteinúria de 24h em 33% dos doentes.
- Assim, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado da metreleptina no outcome proteinúria.

Mortalidade (Crítica – 9)

- Não existe evidencia disponível para avaliar este outcome.

Morbilidade relacionada com a diabetes (Crítica – 8)

- Não existe evidencia disponível para avaliar este outcome.

Qualidade de vida (Crítica – 7)

- Não existe evidencia disponível para avaliar este outcome.

Taxa de eventos adversos (Importante – 6)

- Ocorreram eventos adversos em 65% dos doentes tratados com metreleptina. Não existem dados comparativos.
- Assim, não existe evidencia de dano adicional da metreleptina no outcome taxa de eventos adversos.

Taxa de eventos adversos graves (Crítico – 7)

- Ocorreram eventos adversos em 22% dos doentes tratados com metreleptina. Não existem dados comparativos.
- Assim, não existe evidencia de dano adicional da metreleptina no outcome taxa de eventos adversos graves.

Interrupção do tratamento por eventos adversos (Importante – 6)

- Ocorreram eventos adversos em 9% dos doentes tratados com metreleptina.
- Assim, não existe evidencia de dano adicional da metreleptina no outcome taxa de eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida pela empresa apresenta uma qualidade muito baixa, sendo baseada em estudos de braço único e dados de registos retrospectivos para os dados da história natural da doença, com uma análise comparativa ajustada para comparar o efeito da metreleptina com a terapêutica de suporte habitual.

A evidência submetida apesar de ser de uma qualidade muito baixa e apresentar elevada incerteza nos resultados é considerada adequada para esta avaliação, uma vez que estamos perante uma doença ultrarrara.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de metreleptina na indicação *“como adjuvante da dieta como terapêutica de substituição para tratamento das complicações de deficiência de leptina em doentes com lipodistrofia (LD):*

- *em doentes com LD generalizada congénita (síndrome Berardinelli-Seip) confirmada ou LD generalizada adquirida (síndrome de Lawrence) em adultos e crianças com idade igual e superior a 2 anos;*
- *em doentes com LD parcial familiar confirmada ou LD parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons), em adultos e crianças com idade igual e superior a 12 anos, para os quais os tratamentos habituais não conseguiram alcançar o controlo metabólico adequado”.*

Foi definido para a avaliação, como comparador, a terapêutica de base otimizada.

Foi considerada adequada a evidência comparativa submetida pela empresa, com comparação de um grupo de doentes com LD tratados com metreleptina (incluindo um ensaio clínico de fase 2 monobraço e doentes de institutos nacionais de saúde) e um grupo de controlos históricos de um registo retrospectivo multicêntrico. Observou-se que foi efetuado um *matching* adequado das características dos doentes tratados e não tratados. Os *outcomes* avaliados de forma comparativa foram a mortalidade e a progressão da doença.

Foram considerados ainda os resultados atingidos pelos doentes tratados com metreleptina, apesar de se tratar de uma análise de dados monobraço, uma vez que estamos perante uma doença ultrarrara.

Considerou-se que perante o facto de a doença ser ultrarrara, apesar da evidência apresentada ser de qualidade muito baixa esta foi considerada adequada para avaliar a eficácia e segurança da terapêutica com metreleptina.

Constatou-se que a metreleptina, nos doentes com LD generalizada, apresentou resultados sugestivos de redução da mortalidade.

Verificou-se ainda que a metreleptina, nos doentes com LD generalizada, apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado na HgbA1c, triglicéridos, marcadores de esteatose hepática e esteato-hepatite, níveis de glicose plasmática em jejum, utilização de terapêutica antidiabética, aparência física, hiperfagia, incapacidade laboral/escolar, pancreatite, utilização de terapêutica antilipídica e proteinúria nas 24h. Não existem dados relativos aos níveis de insulina, morbilidade relacionada com a diabetes e qualidade de vida.

Não foram apresentados dados comparativos da metreleptina, nos doentes com LD parcial, para a mortalidade.

Considerou-se ainda que a metreleptina, nos doentes com LD parcial, apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado na HgbA1c, triglicéridos, marcadores de esteatose hepática e esteato-hepatite, níveis de glicose plasmática em jejum, utilização de terapêutica antidiabética, aparência física, hiperfagia, incapacidade laboral/escolar, pancreatite, utilização de terapêutica antilipídica e proteinúria nas 24h. Não existem dados relativos aos níveis de insulina, morbilidade relacionada com a diabetes e qualidade de vida.

Não foram evidenciados problemas significativos de segurança com a utilização da metreleptina.

Foi considerado que a incerteza elevada da evidência não permite classificar com um grau de certeza aceitável o valor terapêutico acrescentado da metreleptina.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável da metreleptina na indicação em avaliação.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo comparativo de um grupo de doentes com LD tratados com metreleptina (incluindo um ensaio clínico de fase 2 mono braço e doentes de institutos nacionais de saúde) e um grupo de controlos históricos de um registo retrospectivo multicêntrico. Foram ainda considerados os resultados atingidos pelos doentes tratados com metreleptina, pois apesar de se tratar de uma análise de dados mono braço estamos perante uma doença ultrarrara.
- A metreleptina, nos doentes com LD generalizada, apresentou resultados sugestivos de redução da mortalidade.
- A metreleptina, nos doentes com LD generalizada, apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado na HgbA1c, triglicéridos, marcadores de esteatose hepática e esteato-hepatite, níveis de glicose plasmática em jejum, utilização de terapêutica antidiabética, aparência física, hiperfagia, incapacidade laboral/escolar, pancreatite, utilização de terapêutica antilipídica e proteinúria nas 24h. Não existem dados relativos aos níveis de insulina, morbidade relacionada com a diabetes e qualidade de vida.
- Não foram apresentados dados comparativos da metreleptina, nos doentes com LD parcial, para a mortalidade.
- A metreleptina, nos doentes com LD parcial, apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado na HgbA1c, triglicéridos, marcadores de esteatose hepática e esteato-hepatite, níveis de glicose plasmática em jejum, utilização de terapêutica antidiabética, aparência física, hiperfagia, incapacidade laboral/escolar, pancreatite, utilização de terapêutica antilipídica e proteinúria nas 24h. Não existem dados relativos aos níveis de insulina, morbidade relacionada com a diabetes e qualidade de vida.
- Não foram evidenciados problemas significativos de segurança com a utilização da metreleptina.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de metreleptina na indicação *“como adjuvante da dieta como terapêutica de substituição para tratamento das complicações de deficiência de leptina em doentes com lipodistrofia (LD):*

- *em doentes com LD generalizada congénita (síndrome Berardinelli-Seip) confirmada ou LD generalizada adquirida (síndrome de Lawrence) em adultos e crianças com idade igual e superior a 2 anos;*
- *em doentes com LD parcial familiar confirmada ou LD parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons), em adultos e crianças com idade igual e superior a 12 anos, para os quais os tratamentos habituais não conseguiram alcançar o controlo metabólico adequado”.*

Conclui-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável da metreleptina na indicação em avaliação, face a terapêutica de base otimizada (insulina, estatina e fibrato). Foi considerado que a incerteza elevada da evidência não permite classificar com um grau de certeza aceitável o valor terapêutico acrescentado da metreleptina.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo comparativo de um grupo de doentes com LD tratados com metreleptina (incluindo um ensaio clínico de fase 2 mono braço e doentes de institutos nacionais de saúde) e um grupo de controlos históricos de um registo retrospectivo multicêntrico. Foram ainda considerados os resultados atingidos pelos doentes tratados com metreleptina, pois apesar de se tratar de uma análise de dados mono braço estamos perante uma doença ultrarrara.
- A metreleptina, nos doentes com LD generalizada, apresentou resultados sugestivos de redução da mortalidade.
- A metreleptina, nos doentes com LD generalizada, apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado na HgbA1c, triglicéridos, marcadores de esteatose hepática e esteato-hepatite, níveis de glicose plasmática em jejum, utilização de terapêutica antidiabética, aparência física, hiperfagia, incapacidade laboral/escolar, pancreatite, utilização de terapêutica antilipidémica e proteinúria nas 24h. Não existem dados relativos aos níveis de insulina, morbidade relacionada com a diabetes e qualidade de vida.

- Não foram apresentados dados comparativos da metreleptina, nos doentes com LD parcial, para a mortalidade.
- A metreleptina, nos doentes com LD parcial, apresentou sugestão de valor terapêutico acrescentado na HgbA1c, triglicéridos, marcadores de esteatose hepática e esteato-hepatite, níveis de glicose plasmática em jejum, utilização de terapêutica antidiabética, aparência física, hiperfagia, incapacidade laboral/escolar, pancreatite, utilização de terapêutica antilipídica e proteinúria nas 24h. Não existem dados relativos aos níveis de insulina, morbidade relacionada com a diabetes e qualidade de vida.
- Não foram evidenciados problemas significativos de segurança com a utilização da metreleptina.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação metreleptina, em combinação com a terapêutica de base otimizada, quando indicada como um adjuvante da dieta como terapêutica de substituição para tratamento das complicações de deficiência de leptina em doentes com lipodistrofia (LD):

- Com LD generalizada congénita (síndrome de Berardinelli-Seip) confirmada ou LD generalizada adquirida (síndrome de Lawrence) em adultos e crianças com idade igual ou superior a 2 anos;
- Com LD parcial familiar confirmada ou LD parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons), em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos, para os quais os tratamentos habituais não conseguiram alcançar o controlo metabólico adequado.

O comparador foi a terapêutica de base otimizada, tal como definido pela CE-CATS.

Para realizar este estudo económico, foi considerado um modelo composto por seis cadeias de Markov onde cada uma descreve uma complicação chave causada pela LD. O modelo de Markov desenvolvido considera 6 submodelos para: fígado, pâncreas, rim, CVD, retinopatia e neuropatia. Cada submodelo está associado a diferentes estádios, com riscos diferentes. Por exemplo, o submodelo da CVD está associado aos riscos de angina, CHF, MI e *stroke*. O horizonte temporal corresponde ao tempo de vida dos doentes.

Myalepta (Mentreleptina)

Em doentes tratados com metreleptina, as reduções médias de HbA1c observadas no mês 12 foram 2,2% e 0,9% para doentes com GL e PL, respetivamente. Estes valores foram obtidos pela comparação indireta entre os resultados de um ensaio clínico de braço único para o tratamento e dados de registos retrospectivos (a qualidade desta evidência foi classificada como “muito baixa” pela CE-CATS).

Foram consideradas todas as desutilidades associadas a cada estágio de cada submodelo, ajustadas pela idade. Os valores foram retirados da literatura, com base em medições utilizando a escala EQ-5D, e valorizadas com os ponderadores portugueses.

Os custos relacionados com os submodelos foram obtidos com base nos preços dos GDH para os internamentos; os recursos para o seguimento dos doentes foram obtidos com base nas orientações clínicas portuguesas ou europeias, e valorizados com fontes oficiais.

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão e que o medicamento não é custo-efetivo, sendo o RCEI extremamente superior a qualquer valor aceitável no contexto português, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Conclui-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável da metreleptina, face a terapêutica de base otimizada (insulina, estatina e fibrato), na indicação terapêutica avaliada:

“como adjuvante da dieta como terapêutica de substituição para tratamento das complicações de deficiência de leptina em doentes com lipodistrofia (LD):

- *em doentes com LD generalizada congénita (síndrome Berardinelli-Seip) confirmada ou LD generalizada adquirida (síndrome de Lawrence) em adultos e crianças com idade igual e superior a 2 anos;*
- *em doentes com LD parcial familiar confirmada ou LD parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons), em adultos e crianças com idade igual e superior a 12 anos, para os quais os tratamentos habituais não conseguiram alcançar o controlo metabólico adequado.”*

Foi considerado que a incerteza elevada da evidência não permite classificar com um grau de certeza aceitável o valor terapêutico acrescentado da metreleptina.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

- 12.1. Relatório de avaliação farmacoterapêutica de Myalepta, de 27/09/2019.
- 12.2. CSR do *“Effect of Leptin Replacement Therapy on Survival and Disease Progression in Generalized and Partial Lipodystrophy”*.