

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de metreleptina (Myalepta®) en el tratamiento de síndromes lipodistróficos congénitos o adquiridos

IPT, 18/2020. V1

Fecha de publicación: 21 de octubre de 2020[†]

Los síndromes lipodistróficos (SLD) son un grupo heterogéneo de trastornos congénitos o adquiridos caracterizados por la ausencia total (lipodistrofia generalizada, LG) o parcial (lipodistrofia parcial, LP) de tejido adiposo (1). La hormona leptina, secretada principalmente por los adipocitos, regula la ingesta de alimentos mediante control a nivel del SNC de las reservas energéticas, participa en la homeostasis de la glucosa y oxidación de ácidos grasos, y modula la sensibilidad a la insulina. Dado que los pacientes con lipodistrofia (LD) tienen una falta o pérdida de tejido adiposo, es habitual que los niveles de la hormona estén disminuidos. Ésto favorece en la mayor parte de los casos la aparición del síndrome metabólico (2).

Se trata de un grupo de enfermedades raras, con una prevalencia de entre 3,07 casos/millón IC95% (2,30-4,02) para la lipodistrofia en general. De éstas 0,23 casos/millón IC95% (0,06-0,59) para las LG y 2,84 casos/millón IC95% (2,10-3,75) para las LP (3).

Los SLD generalizados congénitos o LG congénita (*síndrome de Berardinelli-Seip*) se transmiten de forma autosómica recesiva y se manifiestan en los primeros años de vida. Presentan ausencia de tejido adiposo prácticamente por completo, principalmente a nivel subcutáneo, en cara, cuello, extremidades, glúteos, tórax y abdomen. Durante la infancia presentan crecimiento acelerado (aunque la talla final no se verá afectada) y edad ósea avanzada, junto con aumento del apetito importante. Los SLD generalizados adquiridos o LG adquirida (*síndrome de Lawrence*) están en ocasiones asociados a enfermedades autoinmunes, paniculitis o no tienen una etiología conocida (formas idiopáticas) y se manifiestan tanto en niños como en adultos. La pérdida de tejido adiposo puede ser rápida o prolongarse a lo largo de los años y afecta principalmente a cara, extremidades, nalgas y abdomen mientras que la pérdida de grasa en palmas y plantas es variable. Ambos tipos, congénitos y adquiridos, cursan con alteraciones metabólicas (resistencia a la insulina, diabetes, hipertrigliceridemia y tasa metabólica acelerada), acantosis nigricans, hepatomegalia causada por infiltración de grasa a nivel hepático, que puede desembocar en cirrosis y pancreatitis (4,5).

Los SLD parciales congénitos o LP congénita tienen, en ocasiones, un patrón de herencia autosómico dominante, y en otras, recesivo, y por lo general se manifiestan en la pubertad. La pérdida de tejido adiposo afecta a extremidades, nalgas y caderas, mientras que se observa una acumulación de grasa en cara, sota-barba, axilas, región interescapular, labios mayores y región intraabdominal. La ausencia de grasa confiere un aspecto de hiper muscularidad y las venas superficiales se hacen muy visibles. La resistencia a la insulina es precoz y su gravedad determina la aparición de acantosis nigricans (5). Los SLD parciales adquiridos o LP adquirida (*síndrome de*

Barraquer-Simons) debutan sobre todo en la infancia o adolescencia y son mucho más frecuentes en mujeres. Muchos de estos pacientes presentan activación del complemento e inmunoglobulina G aumentada, que se cree que causa lisis del tejido adiposo que expresa adiposina (4). La pérdida del tejido adiposo afecta a cara, cuello, extremidades superiores, tórax y parte superior del abdomen. Se ha asociado frecuentemente con ciertas enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, glomerulonefritis membranoproliferativa) (5). Las LP también cursan con alteraciones metabólicas, aunque la resistencia a la insulina y diabetes es menor en la adquirida (4).

El objetivo actual del tratamiento se centra en el manejo de las alteraciones metabólicas asociadas. A los cambios en el estilo de vida (reducción de peso para algunos tipos de LD, dieta baja en grasas y ejercicio), se añaden metformina y/o insulina para el manejo de la hiperglucemia. El uso de insulina puede presentar limitaciones en pacientes con resistencia a insulina. En estos casos las tiazolidinedionas también se considera que pueden ser beneficiosas para el aumento de la sensibilidad a la insulina. Las estatinas con o sin fibratos se emplean en el manejo de la hipertrigliceridemia (4,5). Por último y añadido a estos tratamientos, se utilizan técnicas cosmético-quirúrgicas para tratar las anomalías de la distribución de la grasa corporal que provocan alteraciones en la fisonomía de la persona.

METRELEPTINA (MYALEPTA®) (6)

Metreleptina (Myalepta®) está indicado junto con medidas dietéticas como tratamiento de reemplazo para tratar las complicaciones del déficit de leptina en pacientes:

-con LG congénita (*síndrome de Berardinelli-Seip*) o adquirida (*síndrome de Lawrence*) confirmadas, en adultos o niños de más de 2 años de edad.

-con LP familiar o adquirida (*síndrome de Barraquer-Simons*) confirmadas, en adultos y niños de 12 años de edad o más en los que los tratamientos habituales no hayan logrado un control metabólico adecuado.

Se presenta como un polvo para solución inyectable en envases de 30 viales de 3, 5,8 y 11,3 mg para administración subcutánea diaria.

Las dosis inicial recomendada depende del peso corporal y sexo del paciente. En función de la respuesta clínica (control metabólico) u otros aspectos (por ejemplo, tolerabilidad o pérdida de peso), la dosis puede reducirse o incrementarse gradualmente hasta una dosis máxima de 0,13 mg/kg/día en pacientes con ≤ 40 kg o hasta 10 mg/día en > 40 kg en caso de no obtener respuesta.

Farmacología (6)

Metreleptina es un análogo recombinante de la leptina humana que se une y activa el receptor humano de leptina.

Sólo se han estudiado los efectos de leptina sobre el metabolismo. No se espera que leptina tenga efectos en la distribución de la grasa subcutánea.

Eficacia (6,7)

El programa de desarrollo clínico incluyó un estudio de escalada de dosis, considerado el pivotal, para evaluar la eficacia y seguridad a corto plazo de la terapia de reemplazo con leptina (NIH 991265) y un estudio de eficacia y seguridad a largo plazo (NIH 20010769), ambos de diseño similar. El segundo de ellos permitió el seguimiento de los pacientes del estudio pivotal así como la inclusión de nuevos. Los resultados de ambos se presentaron de forma conjunta. Además el desarrollo clínico incluyó un estudio de soporte (Estudio FHA101).

Estudio pivotal: estudios 991265/20010769

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de febrero de 2019.

Ambos son estudios fase II, abiertos, no controlados, unicéntricos, promovidos de forma independiente por el NIH: el estudio 991265 de búsqueda de dosis para evaluar la seguridad y eficacia de metreleptina en pacientes con LD a corto plazo (hasta 8 meses), y el estudio 20010769 para determinar la seguridad y eficacia de metreleptina en pacientes con LD a largo plazo (12 meses).

En el estudio se incluyeron tanto hombres como mujeres, sin restricción de etnia/raza, de edad > 5 años (estudio 991265) o ≥6 meses (estudio 20010769). Los pacientes incluidos presentaron LD clínicamente significativa (definida como ausencia de grasa fuera del rango de variación normal y/o identificada por el paciente como factor desfigurante). Además los pacientes incluidos presentaron niveles bajos de leptina (estudio 991265 ≤8,0 ng/ml en mujeres y ≤6,0 ng/ml en hombres y estudio 20010769 <12,0 ng/ml en mujeres, <8,0 ng/ml en hombres y <6 ng/ml en niños de 6 meses a 5 años). Además debían presentar al menos una de las siguientes alteraciones metabólicas: presencia de diabetes, hiperinsulinemia en ayunas mayor a 30 μU/mL o hipertrigliceridemia en ayunas (estudio 991265 >200 mg/dl y estudio 20010769 >200 mg/dl o aumento postprandial de triglicéridos (TG) >500 mg/dl en casos en los que no estuviera clínicamente indicado la determinación en ayunas).

A lo largo del desarrollo, el protocolo del estudio 991265 sufrió tres enmiendas: incremento en la duración del estudio de 4 a 8 meses o hasta la inclusión en el estudio 20010769, disminución de la edad de inclusión de >14 a >5 años e incremento en el límite máximo de nivel de leptina necesario para la inclusión (de <3 ng/ml a ≤6 ng/ml en mujeres y de <4 ng/ml a ≤8 ng/ml en hombres). A pesar de las modificaciones en los criterios de inclusión, los pacientes finalmente incluidos en este estudio fueron todos mayores de 14 años y los niveles de leptina no alcanzaron el límite superior modificado.

El estudio 20010769, a lo largo de sus 14 años de desarrollo, sufrió 15 enmiendas, siendo las más importantes el aumento del tamaño muestral, cambio en la dosis inicial (no requiriéndose una dosis en escalada), cambio de dosificación de 2 veces/día a 1 vez/día, aumento del límite máximo de nivel de leptina necesario para la inclusión en el estudio (de 6 ng/ml a 12 ng/ml en mujeres y de 4 ng/ml a 8 ng/ml en hombres), disminución de la edad de inclusión (de >5 años a >6 meses).

En el estudio 991265 la dosis inicial de metreleptina fue durante el primer mes el 50% de la dosis objetivo, siendo ésta 0,04 mg/Kg/día y 0,03 mg/Kg/día en mujeres de edad ≥18 años y <18 años, respectivamente y 0,02 mg/Kg/día en hombres, en dosis divididas dos veces al día. La dosis se aumentó un 100% el mes 2 y un 200% el mes 3.

La dosis inicial en el estudio 20010769 fue inicialmente la misma a la del estudio pivotal 991265, pero fue modificada para administrar una vez al día. De esta forma en mujeres de edad <5 años y hombres la dosis inicial fue 0,06 mg/Kg/día y en mujeres de edad ≥5 años la dosis inicial fue de 0,08 a 0,10 mg/Kg/día. La dosis de metreleptina pudo aumentarse tras 6 meses de seguimiento hasta un máximo de 0,24 mg/kg/día.

Para evaluar la eficacia se empleó como variable co-primaria el cambio con respecto al valor basal de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y porcentaje de cambio de TG séricos en ayunas, en el mes 12 de tratamiento. Las variables secundarias incluyeron la proporción de pacientes que alcanzó una reducción de ≥ 1% en HbA1c o ≥ 30% de TG en ayunas; reducción de ≥ 1,5% de la HbA1c o ≥ 35% de TG en ayunas; reducción de ≥ 2% de la HbA1c o ≥ 40% de TG tras 12 meses de tratamiento, así como el porcentaje de cambio del valor de glucosa en ayunas con respecto al valor basal, en el mes 12 de tratamiento.

Los estudios 991265/20010769 no registraron sistemáticamente las desviaciones de protocolo. Tras la revisión de los datos, se

excluyeron 26 pacientes por desviaciones del protocolo debido a interrupciones de tratamiento, embarazos durante el tratamiento o por tener los niveles basales de leptina por encima de los criterios de inclusión. En total no se tuvieron en cuenta los datos de 16 pacientes (24%) con LG y de 10 pacientes (24%) con LP.

En la evaluación de la seguridad se incluyeron un total de 107 pacientes, 66 con LG y 41 con LP, la mayoría en la forma congénita, 68% y 85% respectivamente. En la evaluación de la eficacia se consideraron los pacientes que recibieron una dosis de metreleptina y para los que además se recogieron los resultados de eficacia primaria a nivel basal y al menos uno post-basal (población FAS). Esto implicó la inclusión en la evaluación de 62 pacientes con LG y 40 con LP. Adicionalmente, de estos 40 pacientes que presentaron LP se analizaron los resultados de 30 de ellos, dentro de un subgrupo preestablecido con mayores alteraciones metabólicas (HbA1c ≥6,5% y/o TG ≥5,65 mmol/L o 500 mg/dl), clínicamente similares a pacientes con LG.

De los 107 pacientes incluidos la mayor parte fueron mujeres (77,3% con LG y 97,6% con LP) y caucásicos (47% con LG y 87,8% con LP). La edad media de los pacientes fue de 17,8 ± 12,6 años para los pacientes con LG y 34,1 ± 14,6 para los pacientes con LP. Del total de pacientes, 53 eran menores de 18 años, de los cuales 45 presentaron LG (68,2%) y 8 con LP (19,5%). El 73% de los pacientes con LG y todos los que presentaban LP pesaban más de 40 kg.

Las características metabólicas basales de los pacientes con LG y LP (HbA1c y TG) se muestran en las tablas 1 y 2, respectivamente. Además, el 88% de los pacientes con LG y el 93% de los diagnosticados de LP presentaron basalmente HbA1c ≥6,5% y/o TG ≥ 200 mg/dl (2,26 mmol/l). Aproximadamente el 77% de los pacientes con LG y el 76% de los diagnosticados de LP tenían basalmente HbA1c ≥6,5% y/o TG ≥ 500 mg/dl (5,56 mmol/l).

En relación a los tratamientos previos recibidos, aproximadamente el 80% y el 90% de los pacientes incluidos con LD generalizada y parcial, respectivamente estaban en tratamiento con antidiabéticos (insulina y/o antidiabéticos orales). El 51% y el 83% de los pacientes con LG y LP, respectivamente recibían algún tipo de hipolipemiante (estatinas y fibratos).

Los resultados de eficacia para las variables primarias en pacientes con LG se muestran en la tabla 1.

Los resultados de eficacia para las variables primarias en pacientes con LP se muestran en la tabla 2. Se incluyen los resultados de todos los pacientes con LP y del subgrupo de pacientes con mayores alteraciones metabólicas.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio 991265/20010769 para pacientes con LG

	Hombres (n=15)	Mujeres (n=47)	Total (n=62) ^a
VARIABLES PRIMARIAS			
HbA1c (%) basal Media ± DE	8,1 ± 2,52	8,7 ± 2,27	8,6 ± 2,33
HbA1c (%) mes 12 Media ± DE	6,2 ± 1,41	6,5 ± 1,76	6,4 ± 1,68
Cambio HbA1c (%) Media ± DE (IC95%)	-1,9 ± 2,34 (-3,2;-0,5) p=0,011	-2,2 ± 2,10 (-2,9;-1,6) p<0,001	-2,2 ± 2,15 (-2,7;-1,6) p<0,001
TG ayunas basal (mmol/L) Media ± DE	4,8 ± 6,18	17,9 ± 28,70	14,7 ± 25,66
TG ayunas mes 12 (mmol/L) Media ± DE	1,8 ± 0,95	5,3 ± 6,78	4,5 ± 6,10
Cambio TG (%) Media ± DE (IC95%)	-29,8 ± 41,7 (-53,9;-5,7) p=0,019	-32,9 ± 78,96 (-57,2;-8,6) p=0,009	-32,1 ± 71,28 (-51,0;-13,2) p=0,001
VARIABLES SECUNDARIAS			
Proporción de pacientes ≥ 1% de reducción en HbA1c o ≥ 30% de reducción en TG en ayunas (%) (IC95%)			79,9 (67,2;89,0)
Proporción de pacientes ≥ 1,5% de reducción en HbA1c o ≥ 35% de reducción en TG en ayunas (%) (IC95%)			74,6 (61,6;85,0)
Proporción de pacientes ≥ 2% de reducción en HbA1c o ≥ 40% de reducción en TG en ayunas (%) (IC95%)			66,1 (52,6;77,9)
Cambio glucemia en ayunas (mmol/L) Media ± DE (IC95%)			-3,0 ± 4,7 (-4,2; -1,7) p<0,001

^aPacientes que recibieron una dosis de metreleptina y para los que además se recogieron los resultados de eficacia primaria a nivel basal y al menos uno post-basal.

No se dispone de los resultados de eficacia comparados entre los pacientes que recibieron tratamiento antidiabético (insulina y antidiabéticos orales) e hipolipemiantes vs. los que no lo recibieron, antes del inicio del estudio.

Eficacia en poblaciones especiales

En el estudio 991265/20010769 se incluyeron un total de 53 pacientes menores de 18 años, de los cuales 45 presentaron LG (84,9%) y 8 con LP (15,1%). La mayor parte de los pacientes pediátricos tenían una edad entre 12 y 18 años (42,4% con LG y 14,6% presentaron LP). Sólo se incluyó un paciente con una edad menor a dos años y 4 pacientes con edad entre 2 y 6 años, en el grupo de LG.

El número total de pacientes pediátricos se muestra en la tabla 3.

Tabla 2: Resultados de eficacia del estudio 991265/20010769 para pacientes con LP (sin el paciente 901-080*).

	Subgrupo LP ^b (n=29) ^a	Total LP (n=39) ^a
VARIABLES PRIMARIAS		
HbA1c (%) basal Media ± DE	8,8 ± 1,91	8,0 ± 2,18
HbA1c (%) mes 12 Media ± DE	8,0 ± 1,83	7,5 ± 1,84
Cambio HbA1c (%) Media ± DE (IC95%)	-0,9 ± 1,23 (-1,4;-0,4) p<0,001	-0,6 ± 1,22 (-1,0;-0,2) p=0,005
TG ayunas basal (mmol/L) Media ± DE	15,7 ± 26,42	12,5 ± 23,35
TG ayunas mes 12 (mmol/L) Media ± DE	6,0 ± 8,41	5,4 ± 7,37
Cambio TG (%) Media ± DE (IC95%)	-37,4 ± 30,81 (-49,6;-25,2) p<0,001	-20,8 ± 47,93 (-37,1;-4,6) p=0,013
VARIABLES SECUNDARIAS		
		Subgrupo LP (n=29) ^a
Proporción de pacientes ≥ 1% de reducción en HbA1c o ≥ 30% de reducción en TG en ayunas (%) (IC95%)	67,9 (47,7;84,1)	
Proporción de pacientes ≥ 1,5% de reducción en HbA1c o ≥ 35% de reducción en TG en ayunas (%) (IC95%)	50,0 (30,7;69,4)	
Proporción de pacientes ≥ 2% de reducción en HbA1c o ≥ 40% de reducción en TG en ayunas (%) (IC95%)	42,9 (24,5;62,8)	
Cambio glucemia en ayunas (mmol/L) Media ± DE (IC95%)	-1,8 ± 2,8 (-2,9; -0,7) p=0,003	

^a De los 40 pacientes inicialmente incluidos, se eliminó *ad hoc* de la evaluación de la eficacia los resultados del paciente 901-080 que mostró aumento en los TG en ayunas >1.000% (de 3,0 mmol/L basal a 37,7 mmol/L a los 12 meses) considerado por el investigador como no cumplidor del tratamiento.

^b Subgrupo de pacientes con LP con mayores alteraciones metabólicas (HbA1c ≥6,5% y/o TG ≥5,65 mmol/L o 500 mg/dl).

Tabla 3. Pacientes pediátricos estudio 991265/20010769

	LG			LP	
	Hombres (n=15)	Mujeres (n=47)	Total (n=62)	Subgrupo LP (n=31)	Total (n=41)
<2	1	0	1	0	0
≥2 a <6	0	4	4	0	0
≥6 a <12	5	7	12	0	2
≥12 a <18	5	23	28	5	6
<18	11	34	45	5	8

En los grupos de edad ≥ 6 años (6-12 años y 12-18 años) con LG se produjo un descenso de la HbA1c a los 12 meses tras el inicio del tratamiento de -1,1% y -2,6%, respectivamente. Sin embargo, en los grupos de edad <6 años (<2 años y 2-6 años) la reducción en la HbA1c fue del -0,2%. Estas diferencias en eficacia encontradas entre los pacientes de edad superior e inferior a 6 años se atribuyó a las diferencias en HbA1c basales entre ambos grupos de edad. En este

sentido, la HbA1c basal para los de edad < 6 años se consideró dentro del rango de normalidad (5,7%), en comparación con los pacientes de 6-12 años (6,4%) y los de 12-18 años (9,7%).

Todos los grupos de edad con LG presentaron descenso medio de los niveles de TG tras 12 meses de tratamiento, con reducciones mayores para el grupo de edad de 12-18 años (-42,9%) en relación a los grupos más jóvenes (-10,5% y -14,1%).

En los pacientes con LP de 12-18 años de edad el descenso en la HbA1c y en TG tras 12 meses de tratamiento fue de -0,7% y -55,1%, respectivamente.

Estudio de soporte: estudio FHA101

Estudio fase II, abierto, no controlado, diseñado para permitir el acceso al fármaco a pacientes de 5 o más años de edad con LG o LP y diabetes mellitus y/o hipertrigliceridemia. El objetivo del estudio fue realizar un análisis descriptivo de las variables primarias (valor de HbA1c y TG en ayunas).

Se incluyeron un total de 41 pacientes, 9 con LG y 32 con LP. Los resultados, estadísticamente no significativos, mostraron una reducción del valor de HbA1c de -1,2% en LG y -0,8% en LP, y una reducción en TG del -26,9% en LG y -8,5% en LP, con respecto al valor basal. El menor descenso en el valor de TG en el grupo de LP con respecto al estudio 991265/20010769 se debe en parte al menor nivel basal de TG en ayunas en este grupo en el estudio de soporte con respecto a los pacientes del estudio pivotal.

Seguridad (6,7)

Los datos de seguridad de metreleptina provienen de dos estudios (991265/20010769 y FHA101) fase II, abiertos, no controlados que incluyeron la mayoría de LD (LG y LP congénitas y adquiridas). Dadas las diferencias en diseño entre los estudios pivotaes y de soporte, no se agregaron los resultados de seguridad a excepción de la información relativa a inmunogenicidad. La seguridad se evaluó en un total de 148 pacientes en los estudios de LD.

La exposición en los estudios promovidos por el NIH en pacientes con LG fue 328,3 pacientes-año, con una media de duración de 62,5 meses y una dosis media de 5,0 mg/día. En los pacientes con LP (subgrupo con mayores alteraciones metabólicas y total) la exposición fue de 121,3 y 162,0 pacientes-año, respectivamente, con una duración media de 47,5 y 48,1 meses, respectivamente y una dosis media de 8,4 mg/día. La exposición en el estudio de soporte (FHA101) fue 11,3 pacientes-año para pacientes con LG y 61,9 pacientes-año en pacientes con LP (28,4 en el subgrupo de LP con mayores alteraciones metabólicas). La dosis media fue de 3,1 mg/día, 7,6 mg/día y 8,9 mg/día con una duración media de 25,9 meses, 27,8 meses y 49,4 meses en los grupos LG, LP total y subgrupo, respectivamente.

Además, para la evaluación de la seguridad se tuvieron en cuenta los resultados de cinco estudios fase II controlados con placebo para evaluar metreleptina en pacientes con obesidad (dos de estos estudios en pacientes diabéticos). Los estudios en obesidad incluyeron un total de 632 pacientes que recibieron al menos una dosis de metreleptina (199 pacientes recibieron 10 mg y 433 pacientes 20 mg) y 236 pacientes que recibieron placebo. Debido a las diferencias existentes en la indicación, características de la enfermedad, morbilidad de los pacientes y diseño de los estudios en relación a los estudios en LD, los datos de los estudios en obesidad sólo se tuvieron en cuenta para identificar posibles eventos adversos relacionados con el tratamiento.

En los estudios pivotaes, el 89,4% de los pacientes con LG y el 85,4% de los que presentaban LP comunicaron algún evento adverso. De éstos menos del 50% estuvieron relacionados con el fármaco (48,5% para LG y 19,5% para LP). En el estudio de soporte (FHA101), el 77,8% y el 84,4% de los pacientes con LG y LP,

respectivamente, presentaron algún evento adverso, de los cuales, aproximadamente el 70% estuvieron relacionados con el fármaco.

En los estudios en obesidad alrededor del 92% de los pacientes incluidos comunicaron algún evento adverso, de los cuales, cerca del 80% fueron relacionados con el tratamiento.

Los acontecimientos adversos más frecuentemente notificados fueron pérdida de peso, hipoglucemia, disminución del apetito, fatiga, espasmos musculares, dolor de cabeza, alopecia, menorragia, náuseas, dolor abdominal, aparición de anticuerpos neutralizantes y reacciones en el lugar de la inyección.

En cuanto a los eventos adversos relacionados con el tratamiento, la mayoría se consideraron esperados y relacionados con la naturaleza del fármaco.

La tasa de abandono global por eventos adversos en los estudios 991265/20010769 y FHA101 fue de 6% y 10%, respectivamente.

De los eventos adversos que provocaron el abandono, ninguno en el estudio 991265/20010769 se asoció con metreleptina. Cuatro de los seis incidentes tuvieron un desenlace fatal. Un paciente en el estudio 991265/20010769 con enfermedad hepática de base abandonó el estudio por incremento de trigliceridemia y control inadecuado de diabetes. En este paciente se detectaron anticuerpos anti-metreleptina en el mes 6 y niveles bajos de anticuerpos neutralizantes en el mes 24. Dado que desde el mes 20 se había detectado un incremento de la HbA1c y los TG, y que en el mes 42 los niveles de anticuerpos neutralizantes continuaron ascendiendo, se decidió retirar al paciente del estudio.

En el estudio de soporte sólo uno de los eventos adversos que causó abandono (espasmos musculares) se asoció con el tratamiento.

Eventos adversos graves

Hasta un 67% de los pacientes incluidos en los estudios experimentaron eventos adversos graves consistentes en dolor abdominal, pancreatitis, neumonía, sepsis, empeoramiento de insuficiencia hepática e insuficiencia cardíaca en el estudio 991265/20010769, y elevación de las enzimas hepáticas e hipoglucemia en el estudio FHA101.

En el estudio 991265/20010769 únicamente tres de los eventos adversos graves comunicados, todos ellos en pacientes con LG, se asociaron al tratamiento (hipertensión, distrés respiratorio y linfoma anaplásico de células grandes). En el estudio FHA101 sólo uno de los eventos adversos graves (hipoglucemia) se asoció con el tratamiento, en un paciente con LP.

En total hubo 6 muertes en los dos estudios, 4 en pacientes con LG (3 en el estudio 991265/20010769 y 1 en el FHA101) y 2 en pacientes con LP (uno de ellos en el estudio pivotal y otro en el de soporte). Ninguna se consideró relacionada con el tratamiento sino con las comorbilidades asociadas a la enfermedad.

Eventos adversos de especial interés

- Reacciones de hipersensibilidad:

Dada su naturaleza proteica éste se considera un evento adverso esperado. Los eventos comunicados en el estudio pivotal y de soporte fueron generalmente moderados y se produjeron en bajo número y en algunos casos de forma generalizada (anafilaxia, urticaria o rash generalizado). Uno de los pacientes experimentó una reacción de hipersensibilidad grave. Un número muy reducido llevó a discontinuación del tratamiento.

En los estudios en obesidad la incidencia de hipersensibilidad fue similar entre los pacientes que recibieron metreleptina y placebo (16% vs 13%).

- Reacción en el lugar de la inyección:

Ocurrió en un 3,4% de los pacientes, principalmente dolor en el punto de inyección, y con una intensidad de leve a moderada. Ninguno de los casos comunicados obligaron a la suspensión del tratamiento. La mayoría ocurrió en los dos primeros meses tras el inicio de tratamiento.

- Hipoglucemia:

Debido a que el fármaco puede mejorar la resistencia a la insulina, existe un riesgo potencial de hipoglucemia en pacientes con LD y diabetes. Los episodios de hipoglucemia que se consideraron relacionados con metreleptina ocurrieron en 14,2% de los pacientes. Todas las hipoglucemias en pacientes con LG y en el subgrupo de LP con mayores alteraciones metabólicas, se consideraron moderadas. La mayoría de estos eventos (entorno al 75%) se manejaron con medidas dietéticas y en pocas ocasiones requirieron modificación de las dosis de fármacos antidiabéticos.

- Pancreatitis aguda:

Se comunicaron 6 casos de pancreatitis (4 con LG y 2 con LP), en pacientes con antecedentes de pancreatitis e hipertrigliceridemia. Se consideró que tanto la interrupción brusca como la falta de cumplimiento del tratamiento contribuyeron al desarrollo de pancreatitis en dos pacientes.

El mecanismo parece ser debido al incremento rápido de los niveles de TG tras la interrupción del tratamiento. Por lo tanto se considera que existe un riesgo aumentado de pancreatitis en pacientes con buen control de TG a los que se les suspende el tratamiento.

- Linfoma de células T:

Durante el tratamiento con metreleptina se comunicaron 3 casos de linfoma de células T en pacientes con LG adquirida. Dos de ellos presentaban alteraciones hematológicas significativas e inmunodeficiencia antes del inicio del tratamiento con metreleptina. No se ha establecido la relación causal entre metreleptina y el desarrollo y/o progresión de los linfomas. Los riesgos y beneficios del tratamiento deben analizarse con detenimiento en pacientes con LG adquirida y/o los pacientes con alteraciones hematológicas (que incluye leucocitopenia, neutrocitopenia, trastornos de la médula ósea, linfoma y/o linfadenopatía).

- Alteraciones hepáticas:

Dada la naturaleza de la enfermedad, la mayoría de los pacientes presentaban alteraciones en los parámetros hepáticos y enfermedades hepáticas previas al inicio del tratamiento. En el estudio 991265/20010769 un 15% de los pacientes con LG y un 7% de los pacientes del subgrupo LP comunicaron eventos adversos hepáticos, la mayoría relacionados con las alteraciones preexistentes. Cinco de estos eventos en LG fueron graves, uno de ellos obligó a suspender el tratamiento, con el posterior fallecimiento del paciente.

En el estudio FHA101 un 22% de los pacientes con LG y un 14% con LP comunicaron un aumento leve-moderado en pruebas de función hepática. Uno se relacionó con el tratamiento, y ninguno obligó a la suspensión del fármaco.

- Inmunogenicidad:

El desarrollo de anticuerpos anti-metreleptina, incluidos los neutralizantes, se considera un evento adverso de especial interés, debido a la naturaleza proteica del producto.

En los estudios clínicos, un 88% de los pacientes (65/74 pacientes con datos disponibles) desarrollaron anticuerpos anti-metreleptina. Aunque se ha observado en el 96% de los pacientes un bloqueo *in vitro* en la unión de metreleptina a un receptor recombinante de leptina, no ha sido posible establecer la repercusión sobre la eficacia.

Se observó una asociación temporal entre la aparición de infecciones graves y un bloqueo de la actividad de metreleptina >80% en 5 pacientes con LG y en 1 con LP. Estos eventos incluyeron 1

episodio de apendicitis grave en 1 paciente, 2 episodios de neumonía grave, 1 episodio de sepsis grave y gingivitis no grave en 1 paciente, 6 episodios de sepsis o bacteriemias graves y 1 episodio de infección de oído no grave en 1 paciente, todos con LG. Además 1 episodio de apendicitis grave en 1 paciente con LP.

- Embarazo:

La leptina favorece la liberación de hormona luteinizante y aumento de la fertilidad por lo que puede provocar embarazos inesperados o no deseados. Se han comunicado casos de abortos y partos prematuros en relación al uso de metreleptina, aunque la relación de causalidad con el fármaco no está establecida. No se recomienda utilizar metreleptina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

En general, la seguridad y tolerabilidad de la metreleptina es similar en niños y adultos. En el caso de los pacientes con LG, la incidencia global de reacciones adversas era similar, con independencia de la edad. En el caso de los pacientes con LP, las evaluaciones entre grupos de edad son limitadas debido al pequeño tamaño de la muestra.

DISCUSIÓN

Los SLD son un grupo heterogéneo de enfermedades congénitas o adquiridas caracterizados por la ausencia total (LG) o parcial (LP) de tejido adiposo (4,5). Los adipocitos son los principales responsables de la secreción de la leptina, hormona encargada de la regulación de la ingesta de alimentos mediante control de la reserva energética, participación en la homeostasis de la glucosa y oxidación de ácidos grasos y modulación de la sensibilidad a la insulina. En los SLD, la ausencia de tejido adiposo y de leptina, favorece la aparición de síndrome metabólico y de complicaciones derivadas de éste (pancreatitis aguda, esteatohepatitis o aterosclerosis) y en consecuencia está aumentado el riesgo de mortalidad (2).

Comienzan a conocerse los resultados de las primeras bases de datos que evalúan la historia natural de la enfermedad y su mortalidad en los diferentes tipos de LD. Datos procedentes de una cohorte en Brasil sugieren que algunos tipos de LG congénita tienen una alta mortalidad a edades tempranas, principalmente por sepsis. Sin embargo, en una cohorte en Turquía la causa en la reducción de la supervivencia es principalmente cardiovascular. En el caso de las LP familiares la principal complicación es de origen cardiovascular (8).

El objetivo actual del tratamiento se centra en el manejo de las alteraciones metabólicas asociadas, de forma similar a pacientes sin LD. A pesar de que el abordaje de la enfermedad se basa en los cambios en el estilo de vida como la reducción de peso para algunos tipos de LD, dieta baja en grasas y carbohidratos simples y ejercicio, no existen estudios que evalúen el uso de dietas específicas (9).

Las modificaciones en el estilo de vida van acompañadas de tratamiento farmacológico para el manejo de dichas alteraciones metabólicas. Así, metformina y/o insulina se emplea en el control de la hiperglucemia y las tiazolidinedionas pueden asociarse a la insulina con el fin de aumentar su sensibilidad. El tratamiento de la hipertrigliceridemia se aborda con el empleo de estatinas con o sin fibratos (4,5).

Metreleptina es un análogo recombinante de la leptina humana que se une y activa el receptor humano de leptina. Sólo se han estudiado en los ensayos pivotaes los efectos de leptina sobre el metabolismo. No se espera que ésta tenga efectos en la distribución de la grasa subcutánea (6,7).

Metreleptina ha obtenido la designación de medicamento huérfano y una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales. Está indicada, junto con medidas dietéticas, en el tratamiento de reemplazo para abordar las complicaciones derivadas de la deficiencia de leptina en pacientes con LG congénita (*síndrome*

de *Berardinelli-Seip*) o adquirida confirmadas (*síndrome de Lawrence*) en adultos y niños de más de dos años de edad. También está indicado en pacientes con LP familiar o adquirida confirmadas (*síndrome de Barraquer-Simons*), en adultos y niños de 12 años o más, en los que hayan fracasado los tratamientos estándar de control metabólico. No está indicado en el manejo de la LD asociada al VIH o a otras alteraciones metabólicas.

Se encuentran identificados los genes implicados en los distintos subtipos de LD que pueden ser útiles en el diagnóstico. Sin embargo, en el caso de la LP familiar tipo 1 o Síndrome de Köbberling, que afecta fundamentalmente a mujeres pero no de manera exclusiva, los genes implicados no se han identificado hasta la fecha. De hecho, este síndrome podría desarrollarse además de forma espontánea (2,10,11). Por ello, el diagnóstico es básicamente clínico. En este sentido, y puesto que el cuadro clínico y biológico no son distintivos y considerando la frecuencia de la obesidad androide en la población general, resulta particularmente complicado confirmar el diagnóstico en el síndrome de Köbberling. A este hecho se une que en el estudio se recogió la variable en cuatro categorías: LG congénita o adquirida y LP congénita o adquirida, sin incluir información sobre subtipos específicos. Teniendo en cuenta que la indicación autorizada exige una confirmación de LG o LP y que en el síndrome de Köbberling es complicado realizar esta confirmación, a pesar de no estar excluido de la indicación, su aplicabilidad en estos pacientes es dudosa.

La aprobación de metreleptina se ha basado en los resultados combinados de dos estudios en fase II que incluyen un ensayo pivotal y un estudio de eficacia y seguridad a largo plazo. Además se aportan los resultados de un estudio de soporte. Como obligación específica para la autorización excepcional, se consideró imprescindible el desarrollo de un registro de pacientes que aporte datos de eficacia y seguridad a largo plazo en la práctica clínica, un estudio clínico para caracterizar el efecto de metreleptina en pacientes con LP que presenten un control metabólico deficiente y en los que la terapia previa se haya optimizado y generar evidencia adicional sobre la relevancia del desarrollo de anticuerpos anti-metreleptina (neutralizantes y no neutralizantes).

El estudio pivotal 991265/20010769, abierto, no controlado, unicéntrico, evaluó la seguridad y eficacia de metreleptina a corto y largo plazo en pacientes pediátricos y adultos diagnosticados de LG o LP. La no utilización de placebo como control se aceptó debido a los resultados obtenidos en un estudio piloto previo en el que se observó un control metabólico con metreleptina en pacientes con situación metabólica de alto riesgo.

A la hora de interpretar los resultados, es importante destacar que no se realizó un seguimiento dietético ni de las calorías ingeridas, por lo que se desconoce su contribución al efecto en el control de las alteraciones metabólicas.

Además, una proporción importante de pacientes recibieron tratamiento con insulina y/o antidiabéticos orales o fármacos hipolipemiantes. Se desconoce en qué medida contribuyeron en la mejora de los resultados de eficacia. Sin embargo, el 41%, 22% y 24% de los pacientes con LG discontinuaron el tratamiento con insulina, antidiabéticos orales o hipolipemiantes, respectivamente, tras el tratamiento con metreleptina (12).

La eficacia se analizó en 62 pacientes con LG y 39 con LP (29 en un subgrupo con LP y mayores alteraciones metabólicas clínicamente similares a los pacientes con LG, es decir, HbA1c $\geq 6,5\%$ y/o TG ≥ 500 mg/dl), tras 12 meses de tratamiento. Se empleó una variable subrogada compuesta. El estudio pivotal demostró una reducción estadísticamente significativa en la HbA1c (-2,2% $\pm 2,2$ [IC95% -2,7%; -1,6] en pacientes con LG y -0,9% $\pm 1,2$ [IC95% -1,4%; -0,4] en el subgrupo de mayor riesgo metabólico con LP), así como en la trigliceridemia (-32,1% $\pm 71,3$ [IC95% -51,0; -13,2] en pacientes con LG y -37,4% $\pm 30,8$ [IC95% -49,6; -25,2] en el subgrupo de mayor

riesgo metabólico con LP). Esta mejora del control metabólico no fue estadísticamente significativa cuando se consideró el total de la población con LP. Es decir, en base a los resultados del estudio pivotal se ha podido constatar que los pacientes con parámetros metabólicos basales más alterados alcanzaron resultados de eficacia más favorables.

De forma similar, los resultados del estudio de soporte confirmaron una mayor reducción de las variables metabólicas en el grupo de LG que en el de LP. Se observó además una notable menor reducción de TG en el grupo LP en relación al estudio pivotal, debido a unos valores basales de TG más bajos.

En la literatura se ha encontrado evidencia que avala la eficacia tanto de metreleptina como de leptina. De esta forma, un estudio abierto llevado a cabo por *Chan JL y cols.* incluyó 55 pacientes con LD (36 con LG y 19 con LP). Los pacientes incluidos recibieron metreleptina en un rango de 6 meses a 9 años. Las mejoras en HbA1c y TG fueron más notables en el grupo de pacientes con valores metabólicos basales más elevados (HbA1c $\geq 7\%$ o TG ≥ 200 mg/dl). En este sentido hubo una reducción en la HbA1c del -2,1% $\pm 0,5$ en la población global vs -2,6% $\pm 0,6$ en el grupo de pacientes con peores valores basales de HbA1c, en aquellos que completaron 3 años de tratamiento. De forma similar y en relación a los TG hubo una reducción de -35,4 mg/dl $\pm 13,7$ en la población global vs -51,2 mg/dl $\pm 16,7$ en el grupo de pacientes con peores valores basales de TG (13).

Un segundo estudio, un meta-análisis publicado por *Rodriguez AJ y cols.* que incluyó 12 estudios en pacientes que recibieron leptina y diagnosticados de LG y LP, tanto adquirida como congénita, también constató resultados en esta misma línea. En este sentido, las reducciones alcanzadas para la HbA1c fueron mayores en los pacientes afectados de LG en relación a los de LP, con reducciones del 1,85% y 0,90% respectivamente. Sin embargo, la reducción en TG fue superior para el grupo afectado de LP (reducciones de 332,5 mg/dl en LP y 306,3 mg/dl en LG) (14).

Se encuentran publicados por *Araujo-Vilar D y cols* los datos de una cohorte española. Se trata de un estudio retrospectivo y abierto que incluyó 9 pacientes diagnosticados de LD genética (8 con LG y 1 con LP). Fueron incluidos un total de 5 hombres y 4 mujeres de entre 23 meses y 44 años. La duración de tratamiento con metreleptina fue de 9 meses a 5,9 años. Los valores basales promedio de leptina fueron 2,1 ng/ml $\pm 4,7$. Se consiguieron reducciones significativas en HbA1c y TG tras el tratamiento con metreleptina (HbA1c de 9,8% $\pm 3,5$ a 6,8% $\pm 2,0$ ($p < 0,05$); TG de 15,6 mmol/l $\pm 11,5$ a 2,7 mmol/l $\pm 3,0$ ($p < 0,05$)), así como aumento significativo de los valores de leptina (2,1 ng/ml $\pm 4,7$ a 30 ng/ml ± 29 , ($p < 0,05$)) (15).

La autorización de comercialización, en base a los resultados de los estudios, es amplia para LG. Sin embargo, en LP es restringida a pacientes con fracaso al tratamiento estándar, ya que no se pudieron establecer conclusiones robustas en relación a puntos de corte basales de HbA1c, TG, o niveles de leptina.

Sin embargo y en base a las diferencias de eficacia encontradas entre los pacientes afectados de LG y LP se plantea la necesidad de establecer recomendaciones sobre el inicio de tratamiento con metreleptina en función del tipo de LD. Se dispone de un documento de consenso publicado por la Sociedad de Endocrinología Pediátrica que recomienda el uso de metreleptina como primera línea de tratamiento, asociada a dieta, en pacientes con LG. Igualmente, selecciona como candidatas a tratamiento con metreleptina en pacientes con LP a aquellos con valores de leptina < 4 ng/ml y alteraciones metabólicas (HbA1c $> 8\%$ y/o TG > 500 mg/dl) (16).

Estas recomendaciones se basan en los resultados del estudio de *Diker-Cohen y cols.* Estos autores llevaron a cabo un estudio prospectivo, abierto, no comparado que evaluó la respuesta a la

metreleptina tras un mínimo de 6 meses de tratamiento en 86 pacientes diagnosticados de LD (55 de LG y 31 de LP). El estudio evaluó si el tipo de LD, los valores basales de leptina o sus características metabólicas basales predecían la respuesta al tratamiento. Los autores concluyeron que en los pacientes afectados de LP con valores basales TG >300 mg/l ó > 500 mg/dl, HbA1c >7% ó >8% y/o leptinemia <4 ng/ml se alcanzaron reducciones en HbA1c y TG estadísticamente significativas (17).

Con respecto a la población pediátrica, en el estudio pivotal se incluyeron un total de 53 pacientes pediátricos, la mayoría entre 12 y 18 años. Sólo se incluyó un paciente con una edad menor a dos años en el grupo de LG. No existen datos para pacientes menores de 12 años en LP.

Los resultados en la población pediátrica fueron de menor magnitud que en población general. Este hallazgo fue más evidente en menores de 6 años con LG. Esto pudo ser debido a que los parámetros metabólicos basales en este grupo de pacientes con LG estaban dentro de la normalidad (HbA1c de 5,7% en pacientes de edad <6 años y 6,4% en pacientes de 6-12 años), en relación a otros grupos de edad mayores (9,7% en 12-18 años). Los descensos en TG tras 12 meses de tratamiento en los pacientes con LG se observó para todos los grupos de edad con descensos más pronunciados para niños de edad >6 años (-42,9% y -35,3% en 6-12 años y 12-18 años, respectivamente) en relación a los grupos más jóvenes (-10,5% y -14,1% en <2 años y 2-6 años, respectivamente). Estos resultados son consistentes con la evolución natural de la enfermedad, en la que los pacientes tienden a empeorar con el tiempo si no existe un tratamiento adecuado, por lo que el margen de mejora en los niños de mayor edad es superior.

En los pacientes pediátricos con LP no existen datos de <12 años y sólo 5 pacientes de 12-18 años se analizaron, probablemente porque el diagnóstico en LP se establece más tarde.

En la cohorte española que incluyó 8 pacientes con LG y 1 con LP, 6 fueron niños de edad <9 años (23 meses a 8,8 años), todos con LG. En todos ellos metreleptina se consideró efectiva en términos de control metabólico (15).

Desde el punto de vista de la seguridad, ésta se considera aceptable para metreleptina. El número de interrupciones de tratamiento por eventos adversos debidos al tratamiento fue pequeño, y en los ensayos clínicos no aparecieron eventos inesperados. Aunque la tasa de eventos adversos fue relativamente baja, es difícil su interpretación debido al reducido número de pacientes, la ausencia de un grupo control y a que la enfermedad presenta un número elevado de comorbilidades.

Los eventos adversos más frecuentes fueron pérdida de peso, hipoglucemia y fatiga. Otros eventos adversos comunes incluyeron reacciones en el lugar de inyección, aparición de anticuerpos neutralizantes, disminución del apetito, náuseas y alopecia. Entre los eventos adversos graves se incluyeron dolor abdominal y pancreatitis, infecciones y empeoramiento de la función hepática.

Debido a la posible asociación del fármaco, se consideraron eventos adversos de interés el riesgo de hipersensibilidad, hipoglucemia, neoplasias (especialmente linfomas de células T), trastornos autoinmunes, infecciones graves, pancreatitis y reacciones en el lugar de inyección.

El riesgo de hipoglucemia, debido a la disminución de resistencia de insulina por parte del fármaco, se considera relevante en pacientes en tratamiento con insulina y/o secretagogos, pudiendo ser necesarias reducciones de dosis de insulina de más del 50% de la dosis habitual.

Aunque se desconoce el papel que pueda ejercer el fármaco en el crecimiento o desarrollo de procesos cancerígenos, dados los casos de linfomas T comunicados en los ensayos clínicos y aunque no se haya establecido la causalidad, se recomienda valorar el beneficio-riesgo

del fármaco en pacientes con alteraciones hematológicas preexistentes.

Otro de los riesgos potenciales del fármaco, teniendo en cuenta la participación de la leptina en la regulación hormonal, es la capacidad del fármaco en reestablecer la capacidad reproductiva en mujeres y la posibilidad de que se produzcan embarazos no deseados.

Por último, de especial importancia se considera la aparición de anticuerpos anti-metreleptina, y el riesgo potencial de reactividad cruzada con la leptina endógena, especialmente en población con LP (con niveles circulantes de leptina endógena).

Aunque no se ha establecido su repercusión clínica, parece existir una asociación temporal entre la formación de anticuerpos neutralizantes y aparición de infecciones graves.

CONCLUSIÓN

Metreleptina es el primer fármaco autorizado en Europa para el tratamiento de los SLD tanto generalizados como parciales. El tratamiento estándar actual de estos síndromes se basa en el manejo de las alteraciones metabólicas.

Metreleptina, que ha sido designado como medicamento huérfano y recibido autorización de comercialización en circunstancias excepcionales, es un análogo recombinante de la leptina que actúa sobre sus receptores, ejerciendo los efectos metabólicos de la hormona, en pacientes con LD genéticas y adquiridas. No se espera que presente efectos en la distribución de la grasa subcutánea.

Los resultados de eficacia disponibles son limitados debido a que se sustentan en un estudio combinado fase II abierto, no aleatorizado y sin comparador directo. Además, debido a que se trata de una enfermedad rara, el número de pacientes evaluado es limitado. A pesar de haber empleado variables objetivas en la evaluación de la eficacia (HbA1c y TG), se desconoce la utilidad como variable subrogada en la predicción de la morbimortalidad para este grupo de síndromes. Por último, se desconoce en qué medida la dieta y el tratamiento convencional utilizado simultáneamente (metformina y estatinas con o sin fibratos) han contribuido en los resultados de eficacia. Aunque en el caso de la LG una proporción moderada de pacientes consiguieron suspender fármacos antidiabéticos o hipolipemiantes.

Los resultados de eficacia mostraron reducciones estadísticamente significativas en la HbA1c y TG con respecto al valor basal en pacientes de edad > 2 años con LG. Por lo tanto metreleptina puede considerarse opción de tratamiento en pacientes adultos y pediátricos (>2 años) con LG confirmada, independientemente de su estatus metabólico, junto con medidas dietéticas.

Los datos mostraron que aquellos con mayores alteraciones metabólicas presentaron mayor eficacia del tratamiento con metreleptina. En base a las características del ensayo pivotal resulta difícil definir el subgrupo de pacientes con LP que mayormente se pudiera beneficiar del tratamiento con metreleptina. No obstante, y en base a la bibliografía revisada, metreleptina puede considerarse una opción de tratamiento en pacientes adultos y pediátricos (>12 años) con LP confirmada y HbA1c >8% y/o TG >500 mg/dl, en los que el tratamiento de las complicaciones metabólicas haya fracasado.

La indicación de metreleptina exige la confirmación en el diagnóstico. Esta confirmación es especialmente compleja en la LP familiar tipo 1 o síndrome de Köbberling, lo que dificulta la recomendación de uso del fármaco en estos pacientes.

En términos de seguridad, metreleptina ha mostrado un perfil aceptable de toxicidad y tolerancia. Aunque la tasa de eventos adversos fue relativamente pequeña, existe incertidumbre sobre su seguridad debido al número reducido de pacientes estudiados, la ausencia de un grupo control y la elevada comorbilidad que de por sí presenta la enfermedad.

Los datos de eficacia y seguridad se deberán completar con un registro de pacientes que aporte datos de eficacia y seguridad en la práctica clínica a largo plazo, con un estudio clínico de eficacia en pacientes con LP y control metabólico inadecuado y datos de inmunogenicidad con el fin de evaluar la relevancia del desarrollo de anticuerpos anti-metreleptina (neutralizantes y no neutralizantes).

El tratamiento con metreleptina debe realizarse bajo la supervisión de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las lipodistrofias infrecuentes.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Myalepta® (metreleptina).

REFERENCIAS

1. Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Nov;96(11):3313-25.
2. Mantzoros C, Pi-Sunyer FX, Martin KA. Physiology of leptin. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-leptin?search=leptina%20y%20sindromes%20lipodistroficos&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (Consultado septiembre 2018).
3. Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araujo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. Diabetes Metab Syndr Obes. 2017 Sep 13;10:375-383.).
4. Mantzoros C, Nathan DM, Mulder JE. Lipodystrophic syndromes. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/lipodystrophic-syndromes?search=lipodystrophia%20sindromes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (Consultado septiembre 2018).
5. Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Araujo-Vilar D. Síndromes lipodistróficos infrecuentes. Med Clin 2015. 20;144(2):80-7.
6. European Medicines Agency. Ficha técnica Myalepta. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004218/human_med_002251.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (Consultado septiembre 2018).
7. European Medicines Agency. EPAR Myalepta®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004218/human_med_002251.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (Consultado septiembre 2018).
8. Akinci B, Meral R, Oral EA. Phenotypic and Genetic Characteristics of Lipodystrophy: Pathophysiology, Metabolic Abnormalities, and Comorbidities. Curr Diab Rep. 2018 Nov 8;18(12):143.
9. Cortés VA, Fernández-Galilea M. Lipodystrophies: adipose tissue disorders with severe metabolic implications. J Physiol Biochem. 2015 Sep;71(3):471-8.
10. Herbst KL, Tannock LR, Deeb SS, Purnell JQ, Brunzell JD, Chait A. Köbberling type of familial partial lipodystrophy: an underrecognized syndrome. Diabetes Care. 2003 Jun;26(6):1819-24.
11. Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Castro-Pais A, et al. Type 1 familial partial lipodystrophy: understanding the Köbberling syndrome. Endocrine. 2016 Nov;54(2):411-421
12. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, Araujo-Vilar D, Savage DB, Long A, Fine G, Salinardi T, Gorden P. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. Endocrine. 2018 Jun;60(3):479-489.
13. Chan JL, Lutz K, Cochran E et al. Clinica effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. Endocr Pract 2011; 17(6):922-932.
14. Roriguez AJ, Neeman T, Giles AG et al. Leptin replacement therapy for the treatment of non-HAART associated lipodystrophy syndromes: a meta-analysis into the effects of leptin on metabolic and hepatic endpoints. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014 Nov;58(8):783-97.
15. Arajo-Vilar D, Sánchez-Iglesias S, Guillín-Amarelle C et al. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. Endocrine. 2015 May;49(1):139-47.
16. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a Multi-Society Practice-Guideline.
17. Diker-Cohen, Cochran E, Gorden P et al. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. J Clin Endocrinol Metab. 2015 May;100(5):1802-10.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

David Araujo Vilar

Servicio de Endocrinología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, la Asociación Internacional de Familiares y Afectados de Lipodistrofias, la Federación Española de Enfermedades Raras y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.