



**Comité Provincial de Medicamentos  
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

**Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)**

**Título**

Metreleptina para pacientes con Lipodistrofia generalizada congénita

**Autores**

Santiago Hasdeu, Cecilia Labriola, Daniela Villafañe, Darío Pícoli  
[hasdeusanti@gmail.com](mailto:hasdeusanti@gmail.com)

**Fecha de realización**

Octubre 2016

**Fecha de última actualización**

Octubre 2016

**Conflictos de interés**

No se presentaron. Se adjunta declaración jurada de los autores

**Resumen ejecutivo**

**Tecnología:** Metreleptina

**Indicaciones:** Lipodistrofia generalizada congénita. Este trastorno autosómico recesivo poco frecuente cursa con pérdida de la grasa corporal, bajos niveles de leptina y trastornos metabólicos relacionados a la resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia.

**Características de la tecnología:** La Metreleptina es un fármaco análogo de leptina humana recombinante no glicosilado que difiere de su homólogo endógeno por una metionina en el extremo amino terminal. La hormona humana leptina es producida por los adipocitos (células del tejido adiposo) y participa en la regulación de diversas vías metabólicas relacionadas a la ingesta, la glucemia y los lípidos.

**Preguntas:**

1-¿En pacientes con diagnóstico de Lipodistrofia generalizada, el tratamiento con Metreleptina es efectivo y seguro comparado con el tratamiento estándar?

2-¿Cuál es el impacto económico de la incorporación de Metreleptina para tratamiento de la Lipodistrofia generalizada en el Formulario Terapéutico de Neuquén?

3-¿Cuáles serían las implicancias bioéticas de la incorporación?

**Búsqueda y análisis de la evidencia científica:** Dos investigadores realizaron en forma independiente una búsqueda bibliográfica en buscadores, bases de datos, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, agencias regulatorias de medicamentos, guías de práctica clínica, registros de ensayos clínicos en marcha y concluidos, y sitios especializados en enfermedades poco frecuentes.

**Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:** Hay pocos estudios publicados, son abiertos, no controlados, ni randomizados, con seguimientos cortos, analizando puntos finales subrogados (de laboratorio principalmente) realizados o financiados por la industria farmacéutica.

Estos estudios muestran mejoría en los resultados de laboratorio (glucemia, hemoglobina glicosilada y perfil lipídico principalmente). No se encuentran evidencias de mejoría en la calidad de vida y supervivencia.

Se han reportado efectos adversos y hubo pacientes muertos en los ensayos con Metreleptina, aunque los autores no los relacionan con el medicamento. La agencia regulatoria FDA lo autorizó solicitando la realización de nuevos estudios.

En Argentina no está autorizada y sólo puede ingresar por el mecanismo de uso compasivo.

El costo del tratamiento farmacológico por paciente varía con la dosis y con la cotización del dólar en nuestro país. La ampolla cuesta \$ARG 47.848,50. Con las distintas dosis que requirió la paciente índice para la cual se solicita la tecnología, el tratamiento anual puede costar entre 5,74 y 34,45 millones de pesos según la dosis utilizada.

**Recomendaciones:**

Intervención no recomendada

Fuerza de las recomendaciones: Débiles



**Comité Provincial de Medicamentos  
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

**Contexto**

El Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén recibe una solicitud de cobertura de Metreleptina para una paciente con diagnóstico clínico y de laboratorio de Lipodistrofia generalizada. La paciente recibió el medicamento desde 2013 como participante de un ensayo clínico abierto, no controlado, y luego como parte del estudio NCT02262832 “Compassionate Use of Metreleptin in Previously Treated People With Generalized Lipodystrophy”. Estos estudios están registrados en EEUU y no en nuestro país ni en la provincia de Neuquén. La Metreleptina no se encuentra autorizada en la Argentina y la ANMAT no ha recibido solicitud de registro hasta la fecha de realización de este informe. A nivel internacional sólo fue autorizada por las agencias regulatorias de EEUU y Japón, y recientemente en Venezuela. Una médica del subsector público de Salud de Neuquén solicita cubrirlo mediante uso compasivo para una paciente.

**Diagnóstico:**

El diagnóstico de síndrome de Berardinelli (lipodistrofia congénita) generalmente se realiza en el período neonatal, o a lo largo de la primera infancia. Además de las características del examen físico, los hallazgos de laboratorio y la historia familiar permiten la sospecha diagnóstica. Se trata de una enfermedad de herencia genética autosómica recesiva, con un 25% de riesgo de recurrencia en hermanos de una misma familia (Pagon RA, et al. 1993.). Entre los diagnósticos diferenciales se encuentra la lipodistrofia generalizada adquirida, otra condición poco frecuente (Orphanet).

**Historia natural, Afectación de la calidad de vida y Complicaciones:**

Algunos pacientes pueden presentar solamente problemas cosméticos, mientras que otros pueden sufrir severas complicaciones metabólicas (NORD Guideline). La magnitud de la pérdida de tejido adiposo determina la severidad de las complicaciones metabólicas debido a la resistencia a la insulina, como la diabetes, hipertrigliceridemia e hígado graso. Este síndrome puede cursar con miocardiopatía hipertrófica, esteatosis hepática y hepatomegalia, hipertrofia muscular, características fenotípicas similares a la acromegalia y una serie de trastornos endócrinos como la lipoatrofia e hipertrigliceridemia, con consecuencias en el crecimiento infantil, que suele estar acelerado, con pubertad precoz. Pueden ocurrir fracturas espontáneas debido a la formación de quistes óseos, y en algunos casos puede existir déficit cognitivo (<http://www.orpha.net>).

Algunos autores plantean que la severidad del cuadro puede relacionarse con el patrón de mutaciones genéticas, identificando una variante AGPAT2 que resulta en la Lipodistrofia Generalizada Congénita tipo 1, con formas clínicas más leves, mientras que la BSCL2 y sus variantes causarían la Lipodistrofia Generalizada Congénita tipo 2, con afectación más severa. Otros (Agarwal AK 2003) plantean que la heterogeneidad genética se acompaña de heterogeneidad fenotípica.

Se trata de una enfermedad progresiva e incurable, que cursa con comorbilidades pero sin riesgo inminente de muerte directa (Brasil-nota técnica N° 243/2016 - DGITS/SCTIE/MS).

**Epidemiología:**

La lipodistrofia congénita generalizada es una enfermedad considerada muy rara. En el mundo se han reportado poco más de 250 casos de lipodistrofia congénita generalizada, distribuidos a nivel mundial. Algunas fuentes describen una prevalencia mundial de 1 caso por millón de habitantes (<http://www.orpha.net>), y otras estiman en 1 cada 10 millones de habitantes (NORD, 2012) con variaciones regionales, con mayor prevalencia en lugares como Portugal, Brasil y en el África subsahariana. Un estudio nacional en Turquía identificó a 33 sujetos con Lipodistrofia Generalizada Congénita, que pertenecían a 22 familias (Akinci B et al 2016).

Un cuadro que en algunos casos puede ser similar, y difícil de diferenciar es la Lipodistrofia Generalizada adquirida (O síndrome de Lawrence-Seip), del cual se han reportado unos 100 casos en el mundo (<http://www.orpha.net>).

**Comité Provincial de Medicamentos**  
**Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

**Preguntas**

1-¿En pacientes con diagnóstico de Lipodistrofia generalizada, el tratamiento con Metreleptina es efectivo y seguro comparado con el tratamiento estándar?

2-¿Cuál es el impacto económico de la incorporación de Metreleptina para tratamiento de la Lipodistrofia generalizada en el Formulario Terapéutico de Neuquén?

3-¿Cuáles serían las implicancias bioéticas de la incorporación?

**Introducción**

Las lipodistrofias pueden ser clasificadas según 1) su origen: congénitas y adquiridas; 2) la pérdida del tejido adiposo: parcial o generalizada. En la literatura, se describen los siguientes tipos: lipodistrofia generalizada adquirida (o síndrome de Lawrence); lipodistrofia parcial adquirida (o síndrome de Barraquer-Simmons); lipodistrofia parcial congénita (o síndrome de Köbberling-Dunnigan) y la lipodistrofia generalizada congénita (o síndrome de Berardinelli-Seip). La lipodistrofia generalizada adquirida (o síndrome de Lawrence-Seip) es un diagnóstico diferencial (Orpha.net).

La Lipodistrofias pueden resultar de un amplio espectro de trastornos y mutaciones genéticas (por ejemplo AGPAT2, seipin, LMNA, PPAR $\gamma$ , ZMPSTE24, and LMNB2), que pueden deberse a patrones hereditarios trastornos autosómicos recesivos (AGPAT2, seipin) o autosómico dominante (LMNA) (Chan, J. et al. 2011).

Algunos autores plantean que el gen seipin, que codifica para una proteína de 398 aminoácidos, cuya función es desconocida, y el gen AGPAT2, que codifica para una 1-acyl-sn-glycerol-3-fosfato aciltransferasa 2, fueron identificados como los genes causales de la Lipodistrofia Congénita Generalizada. Las mutaciones en la Seipin se encontraron en pacientes pertenecientes a familias originarias de Europa y del Medio-Oriente, mientras que las mutaciones de AGPAT2 se encontraron predominantemente en pacientes con antepasados africanos. (Ebihara K, 2004).

**Descripción de la Tecnología:**

La Metreleptina es un fármaco análogo de leptina humana recombinante no glicosilado de 16.15 kDa que difiere de su homólogo endógeno por una metionina en el extremo amino terminal. La metreleptina es un análogo recombinante de la hormona humana leptina producida por los adipocitos (células del tejido adiposo). La leptina fue identificada en 1994, como resultado de estudios que buscaban identificar al gen inductor de la obesidad en ratas. El producto del gen ob es la leptina, que es producida predominantemente en el tejido adiposo. La leptina actúa a nivel del hipotálamo reduciendo la ingesta de alimentos e incrementando el gasto energético, provocando, de esa forma, un efecto antiobesidad, lo que sugiere una utilidad potencial en el tratamiento de la obesidad y de la diabetes tipo 2.

El principio farmacológico fue desarrollado originalmente por Amgen Inc. (EE.UU.) para el tratamiento de pacientes con obesidad. Aunque luego una serie de ensayos clínicos fueron financiados por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos para investigar su utilidad en el manejo de los pacientes con lipodistrofia. Desde el año 2000 su uso en estos casos fue aprobado bajo la modalidad de "tratamiento por uso compasivo". Luego de que Amgen Inc. obtuviera la licencia para comercializar Metreleptina el año 2006 la patente de la droga fue comprada por Amylin Pharmaceuticals, LLC, quienes consiguieron que la droga fuera aprobada por primera vez para el tratamiento de la lipodistrofia generalizada en Japón el 25 de marzo de 2013. Un año más tarde, específicamente el 25 de febrero de 2014 conseguirían la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para comercializar dicho fármaco como una alternativa de tratamiento para tratar los trastornos metabólicos severos secundarios en los casos de lipodistrofias generalizadas.

La FDA aprobó con restricciones el uso de metreleptina para tratamiento de la lipodistrofia generalizada adquirida o hereditaria y, como parte del programa de reducción de riesgos, solicitó la realización de estudios adicionales de post-comercialización ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

Si bien, la droga fue comercializada como Myalept® (inyectable de administración subcutánea) por Amylin Pharmaceuticals, LLC, y Astra Zeneca, los derechos para desarrollar, fabricar y comercializar Myalept® fueron recientemente adquiridos por Aegerion Pharmaceuticals en noviembre de 2014.



**Comité Provincial de Medicamentos**  
**Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

En Argentina, actualmente el medicamento Metreleptina no cuenta con registro sanitario emitido por la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), ni estos han recibido solicitud de registro (comunicación personal con personal de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de ANMAT al 7 de octubre de 2016).

**Indicaciones autorizadas:**

Está autorizada en EEUU y Japón para tratamiento de la Lipodistrofia generalizada. Recientemente, en Venezuela fue aprobado para la indicación para pacientes con Lipodistrofia Generalizada (Adquirida y Congénita). En Argentina el ANMAT no ha recibido solicitud de registro pero si han tenido algunos casos de solicitud para uso compasivo.

**Tecnologías alternativas:**

El manejo estándar incluye una dieta restrictiva en lípidos y control de las comorbilidades que se presenten, como la diabetes, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, trastornos renales o cardiacos (NORD). Se destaca, como realiza el CONITEC de Brasil en su informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria sobre Metreleptina, que para las mencionadas condiciones clínicas (diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial) el Formulario Terapéutico cuenta con medicamentos para su tratamiento. Los mismos medicamentos se encuentran disponibles en el Formulario Terapéutico Provincial de Neuquén (FTP de Neuquén, disponible en el sitio web de la Subsecretaría de Salud de Neuquén).

El sitio especializado en enfermedades genéticas y huérfanas Orphanet plantea que el tratamiento de las manifestaciones metabólicas es, a priori, igual que el tratamiento de otras formas de resistencia a la insulina: ejercicio físico, sensibilizadores de la insulina como metformina o pioglitazona, insulinas, antihipertensivos, y monitoreo y tratamiento de la hipertrigliceridemia. Según Orphanet, la eficacia de la leptina humana recombinante ha sido demostrada en los niveles metabólicos, pero no se encuentra disponible en todos los países. En formas autoinmunes graves, la terapia inmunosupresora puede estar indicada (Orphanet. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=79086](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=79086))

**Precio:**

MYALEPT 11,3 mg – (Metreleptina) - precio por vial: \$47.848,50 (cotización en pesos según US\$ Dolar - Banco Nación Vendedor al 30/9/2016, informado por el proveedor en esa fecha).

Estimación de costos del tratamiento mensual y anual según las dosis utilizadas:

**-Utilizando la dosis actual de 11,3 mg cada 3 días:**

Costo estimado del tratamiento mensual: \$478.485,0 por paciente

Costo estimado del tratamiento anual: \$5.741.820,0 por paciente

**-Utilizando la dosis previa que figura en la historia clínica de 11,3 mg cada 12 hrs:**

Costo estimado del tratamiento mensual: \$2.870.910 por paciente

Costo estimado del tratamiento anual: \$34.450.920 por paciente

**-Estimación de costos por tratamiento realizada por la Superintendencia de Servicios de Salud:**

**Comité Provincial de Medicamentos**  
**Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

peso basal	dosis	dosis ( mg)	vial 11,3 mg	cant viales por dosis	precio unitario final en U\$S	precio por aplicación	costo U\$S por 30 días	Costo en \$ a valor dólar 29/04/2016 vendedor 14,25 \$
20 kg	0,06 mg/ Kg/día	1,2	0,11	1	1766,4	1766,4	52.992,00	755.136,00
mujeres de > 40 kg	2,5 mg/ kg/día	175	15,49	16	1766,4	28262,4	52.992,00	755.136,00
hombres > 40 kg	5 mg / kg/día	350	22,12	22	1766,4	38860,8	52.992,00	755.136,00

Costo anual estimado por un paciente: \$9.061.632

### Estrategia de Búsqueda

Dos investigadores independientes realizaron una búsqueda bibliográfica. Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas Medline-Pubmed, Cochrane, CRD de la Universidad de York, Tripdatabase, en buscadores genéricos de Internet como google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos. Se buscaron Guías de Práctica Clínica en sitios especializados como NationalClearinghouse, GIN, EBSCO, NORD, Orphanet, Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología contactando al laboratorio proveedor el día 3/10/2016.

Se complementó la búsqueda sobre políticas de cobertura de la tecnología dentro de los países miembro de RedETSA (Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de las Americas, propiciada por la Organización Panamericana de la Salud), el Instituto de Seguridad Social de Neuquén (ISSN) y consultando a las autoridades de PROFE a nivel provincial y a la Superintendencia de Servicios de Salud del Ministerio de Salud de la Nación.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o portugués a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados sin restricción de fecha de publicación y que sean específicos para el tratamiento de la Lipodistrofia generalizada. Se utilizaron como motores de búsqueda tanto Metreleptina y sus equivalentes así como Lipodistrofia generalizada congénita o Síndrome de Berardinelli-Seip, Lipodistrofia generalizada adquirida o Síndrome de Lawrence-Seip.

Se excluyeron textos en otro idioma y los que no se pudieran acceder a texto completo. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias, Guías de Práctica Clínica e informes de seguridad. La búsqueda se realizó en Octubre del 2016

Sitio de búsqueda	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
TRIP DATA BASE/EXCELENCIA CLINICA	126	20
COCHRANE DATA BASE	5	0
LILACS	178	1 revisión y meta-análisis de estudios observacionales
PUBMED	22	Systematic Review: 0
	22	RCT: 0
	22	Clinical Trial, Phase III: 0
	22	Clinical Trial, Phase III: 2
	22	Comparative study: 3
Clinicaltrials.gov	32	6

**Comité Provincial de Medicamentos**  
**Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

## Resultados

### Revisiones Sistemáticas

No se encontró ninguna Revisión Sistemática ni meta-análisis de estudios controlados y randomizados publicada en la búsqueda realizada.

Se encuentra una revisión sistemática y meta-análisis de estudios abiertos, no controlados ni randomizados (Rodríguez, Alexander J, et al 2014). Realizar este tipo de análisis con diseños de baja calidad metodológica arrastra sus defectos por lo que no se lo considera relevante.

### Estudios publicados:

La autorización de uso de la metreleptina por la FDA se basó en la información de seguridad y eficacia de 3 estudios clínicos: NIH 991265, NIH 20010769 y FHA 101 (FDA). Estos estudios son abiertos, no randomizados, con un único brazo y sin grupo control. Se incluyeron tanto pacientes con lipodistrofia generalizada como con lipodistrofia parcial. A su vez se describen pacientes con y sin estudios genéticos, y dentro de éstos últimos se presentan distintas alteraciones genéticas entre los participantes.

El total de los sujetos de investigación en los dos estudios NIH 991265 y NIH 20010769 fue de 72 pacientes, y de esos siete participaron en ambos estudios, dos participaron solamente del estudio NIH 991265 y 63 participaron solamente del estudio NIH 20010769. A su vez, 28 pacientes participaron del estudio FHA101. De este modo, los datos de eficacia y seguridad para la autorización por la FDA fueron obtenidos de solo 93 pacientes, de los cuales la minoría presentaba el síndrome de Berardinelli-Seip.

-Chan JL et al “Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy” *EndocrPract.*2011 ; 17(6): 922–932 (clinical trial registration number: NCT00025883):

Estudio no controlado sobre 55 pacientes (23 con lipodistrofia general congénita, 14 con lipodistrofia familiar parcial, 13 con lipodistrofia general adquirida y 5 con lipodistrofia parcial adquirida) cuyo puntos finales eran mejoría en los parámetros de HbA1c, glucemia en ayunas, trigliceridemia, niveles de LDL, HDL y colesterol total y niveles de AST y ALT como subrogantes de esteatosis hepática. Los autores informan que los resultados presentados corresponden a un tratamiento de 3 años de duración con dosis de metreleptina que se ajustaban a cada paciente y para la que se calculó un promedio teniendo en cuenta: dosis diaria x días de tratamiento/duración de tratamiento en días.

Los autores publicaron resultados correspondientes a 4 meses y 3 años de tratamiento. En cuanto al control glucémico se reporta una reducción de la HbA1C  $-1.2\% \pm 0.2\%$  (95% CI,  $-1.6\%$  to  $-0.8\%$ ) a los 4 meses de tratamiento y  $-2.1\% \pm 0.5\%$  (95% CI,  $-3.2\%$  to  $-1.1\%$ ) a los 3 años de tratamiento. Los niveles de glucemia reportaron reducciones de  $-46.3 \pm 11.5$  mg/dL (95% CI,  $-69.6$  to  $-23.0$ ) y  $-55.1 \pm 18.7$  mg/dL (95% CI,  $-94.4$  to  $-15.8$ ) a los 4 meses y 3 años respectivamente. En cuanto a los niveles de trigliceridemia los autores informan una reducción de  $-36.7\% \pm 6.4\%$  (95% CI,  $-49.7\%$  to  $-23.7\%$ ) a los 4 meses de tratamiento con metreleptina y  $-35.4\% \pm 13.7\%$  (95% CI,  $-64.1\%$  to  $-6.7\%$ ) a los 3 años. Los niveles de colesterol total demostraron reducciones a los 3 años de tratamiento de  $-105.8 \pm 35.7$  mg/dL (95% CI,  $-180.9$  to  $-30.7$ ); LDL  $-64.3 \pm 18.6$  mg/dL (95% CI,  $-105.8$  to  $-22.8$  mg/dL); los niveles de HDL no presentaron diferencias.

Finalmente, en el análisis del grupo por intención de tratar los autores reportaron una mejoría de los niveles de AST  $-24 \pm 8$  U/L (95% CI,  $-40$  to  $-7$ ) a los 4 meses de tratamiento y  $-33 \pm 14$  U/L (95% CI,  $-62$  to  $-3$ ) a los 3 años. Los niveles de ALT fueron informados con una reducción de  $-37 \pm 12$  U/L (95% CI,  $-62$  to  $-12$ ) y de  $-45 \pm 19$  U/L (95% CI,  $-86$  to  $-4$ ) a los 4 meses y 3 años.

Con respecto a la seguridad del medicamento, se detectaron efectos adversos en 17 pacientes (31%) de los cuales se detallaron fatiga (n = 6 [11%]), hipoglucemia (n = 6 [11%]), alopecia (n = 4 [7%]), descenso de peso (n = 3 [5%]) y problemas relacionados con el sitio de inyección (n = 2 [4%]). Además, se reportaron 2 pacientes que desarrollaron linfoma-T con lipodistrofia adquirida pero que los autores informan que eran pacientes con una inmunodeficiencia previa no viral. Otros efectos adversos de importancia reportados y que los autores concluyeron que fueron debidos a alguna condición previa de la enfermedad y no lo relacionaron con el medicamento en estudio, incluyeron pancreatitis aguda (n = 5 [9%]), efectos adversos renales crónicos (n = 5 [9%]) y algunos relacionados con aumento de los estudios de función hepática o eventos de enfermedad hepática (hepatitis autoinmune, hepatitis crónica, esteatosis hepática) (n = 5 [9%]).

**Comité Provincial de Medicamentos**  
**Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

En cuanto a la importancia de este estudio, es necesario destacar que es un estudio que contiene información a largo plazo (3 años). Es un estudio de pocos pacientes, lo cual es esperable para este tipo de enfermedades, aunque en el transcurso del mismo también se ha perdido el seguimiento de algunos pacientes lo cual le hace perder poder aun más.

En referencia al diseño del estudio, los autores especifican que durante el primer año de estudio los pacientes pueden haber sido recomendados a que continuaran con una dieta específica al igual que continuaran con su medicación de base, la cual no se detalla, con excepción de disminución o reducción de la terapia hipoglucemiante para evitar cuadros de hipoglucemia, por lo que los resultados presentados a los 4 meses no se pueden atribuir estrictamente al efecto de la metreleptina y los correspondientes a los 3 años de seguimiento pueden no corresponder a ese tiempo específicamente. Un estudio con una rama control que haya seguido el tratamiento estándar podría haber sido más concluyente.

Por otra parte, los autores no hacen un análisis por subgrupos de tipo de lipodistrofia, lo cual hubiese contribuido a reflejar si los beneficios corresponden a un tipo de lipodistrofia en particular y/o a todos.

Sumado a esto, es importante remarcar que si bien los efectos adversos graves fueron reportados en un número no tan alto de pacientes, el estudio en sí ya incluye a pocos pacientes, lo cual no es un hecho menor para una droga de la que aun está siendo estudiada.

Finalmente y por demás a considerar, el estudio fue financiado por el laboratorio investigador, lo cual implica un conflicto de intereses.

- Araujo-Vilar D et al. "Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience." *Endocrine*. 2015 May;49(1):139-47. doi: 10.1007/s12020-014-0450-4

Estudio abierto, retrospectivo de 9 casos de pacientes con lipodistrofia (7 pacientes con lipodistrofia generalizada congénita (LGC), 1 con lipodistrofia familiar parcial y 1 con síndrome progeroide atípico). Se analizaron muestras de glucemia, trigliceridemia, HDL-c en sangre, leptina e insulina.

Los criterios de inclusión corresponden a pacientes con alteraciones genéticas para lipodistrofia que cuenten con diabetes mellitus (según la Asociación Americana de Diabetes) y/o trigliceridemia mayor a 200 mg/dL y/o que estén tomando medicamentos para disminuir los triglicéridos en sangre. Los criterios de exclusión fueron: embarazo, falla renal, cáncer y falla hepática severa.

Las dosis de reemplazo de metreleptina era ajustada al éxito del control metabólico y el rango fue de 0.05 a 0.24mg/día por vía subcutánea cada 12 o 24 horas-

Respecto al diseño del estudio, se tuvieron ciertas consideraciones que tienen que ver con la medicación de base que tenían los pacientes al comenzar el estudio. Los 3 pacientes con LGC que estaban bajo tratamiento con insulina fueron reduciendo su dosis un 20% cada 3 meses y la HbA1c disminuía por debajo del 7%. Si el paciente lograba un buen control metabólico, la medicación hipoglucemiante vía oral se retiraba (5 pacientes con LGC). La medicación hipolipemiente era suspendida si los triglicéridos llegaban a menos de 200mg/dL. Los autores informan que hubo 2 pacientes con LGC que no tomaban medicación vía oral y solo seguían una dieta libre de grasas animales.

Con respecto al control glucémico, todos los pacientes con LGC que cursaban diabetes, lograron reducción de los niveles de HbA1c (11.8 to 6.7 %), salvo un paciente el cual los autores lo relacionan con una mala adherencia al tratamiento. En 2 pacientes se logró una reducción de la dosis de insulina de 2.2 a 0.6 UI/kg y de 3.2 a 1.89 UI/kg. Otros medicamentos hipolipemiantes se suspendieron durante el tratamiento con excepción de un paciente al cual se le tuvo que reinstaurar por empeoramiento de los niveles de HbA1c

En referencia al control de triglicéridos en sangre, los autores informan que dichos niveles fueron reducidos a la mitad en promedio luego de 3 meses de tratamiento en los pacientes con LGC y luego de la última visita, llegó al 78%. Los niveles de HDL-c disminuyeron un 31% en promedio en la última visita.

En cuanto a la seguridad del medicamento, los autores mencionan que un paciente reportó náuseas transitorias al comienzo del tratamiento y un paciente suspendió el tratamiento voluntariamente luego de 2 años por presentar una miopatía del miembro inferior proximal la cual los autores no la relacionan con la droga aunque mencionan que los síntomas musculares cedieron espontáneamente 6 meses más tarde. A este mismo paciente se le reinstauró el tratamiento con metreleptina 1 año más tarde por un empeoramiento del control metabólico.

En cuanto al aporte de este estudio, hay que tener en cuenta que es un estudio retrospectivo con pocos pacientes, lo cual no permite realizar un análisis de la significancia de los resultados obtenidos. Lo destacable es la duración



**Comité Provincial de Medicamentos  
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

del tratamiento que fue de 9 meses a 5 años con una mediana de 3 años, lo cual aporta ciertos datos de tratamiento a largo plazo que contribuyen especialmente a evaluar la seguridad del medicamento. En este aspecto, si bien los autores descartan la relación con el tratamiento con metreleptina, es llamativo el efecto adverso muscular de un paciente que revierte frente a la suspensión del tratamiento. Finalmente, los autores manifiestan que la medicación fue provista por el laboratorio elaborador durante todo el estudio y que el autor principal ha recibido honorarios como consultor del mismo.

**Estudios no publicados**

De la revisión del sitio clinical trials surge el estudio NCT00896298 titulado Trial of Leptin Replacement Therapy in Patients With Lipodystrophy y con título oficial: “Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Leptin Replacement Therapy in Patients With Lipodystrophy”. Este estudio es de diseño controlado y randomizado, con crossover. Figura en la página de clinical trials que se trata de un estudio donde estarían ciegos a la rama de tratamiento tanto el paciente como el cuidador y el investigador. De la página Specialist Pharmacy Service de Reino Unido surge que el estudio incluiría a 24 pacientes de 6 a 70 años de edad con lipodistrofia parcial o generalizada iban a ser reclutados en EEUU. La Metreleptina se aplicaría en inyecciones subcutáneas dos veces al día durante el primer mes con una dosis de 0.03mg/kg en niñas, 0.04mg/kg en mujeres adultas y 0.02 mg/kg en los hombres de todas las edades (100% de la dosis, o dosis plena). Luego del primer mes la dosis se llevaría al 200%. El estudio estaba programado para iniciarse en 2006, fue finalizado en el año 2014 y no se encuentra publicado, si bien figura en clinical trials que sufrió modificaciones en Diciembre 2015 (clinicaltrials, Specialist Pharmacy Service). EL investigador principal es Abhimanyu Garg, MD de la University of Texas Southwestern Medical Center. Realizando una búsqueda en PubMed se encuentran publicaciones cuyas relacionadas a la Lipodistrofia, pero no se encuentran publicaciones parciales ni completas del estudio en cuestión.

**Informes de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias:**

Brasil. No recomienda la cobertura de la Metreleptina para pacientes con Lipodistrofia generalizada

Perú. No recomienda la cobertura de la Metreleptina para pacientes con Lipodistrofia generalizada

**La evaluación de tecnología sanitaria realizada por el instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación-IETSI- y seguro social de salud-ESSALUD- de febrero 2016 concluye lo siguiente:**

- “Con el limitado cuerpo de evidencia existente, es aún incierto si el beneficio de utilizar metreleptina como tratamiento de largo plazo, como se requiere en el caso de los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita, sobrepase su riesgo de causar efectos adversos, por lo que va a ser importante estar atentos a los resultados de los ensayos clínicos que se están realizando actualmente en los Estados Unidos. Con los resultados de dichos estudios se debe re-evaluar el presente Dictamen”
- “Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación — IETSI, no aprueba el uso de metreleptina en pacientes con Lipodistrofia generalizada congénita”.
- “Según las guías de práctica clínica internacionales vigentes, respecto al tratamiento de pacientes con lipodistrofia congénita generalizada, se deben seguir las recomendaciones que disminuyan del riesgo cardiovascular en estos pacientes con el uso de estatinas y dietas hipocalóricas y el manejo de la resistencia a la insulina con sensibilizadores de insulina como metformina y tiazolidonas, según disponibilidad de medicamentos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud”.

**La evaluación de tecnología sanitaria realizada por el Ministerio de Salud de Brasil (Ministério Da Saúde Secretaria De Ciência, Tecnologia E Insumos Estratégicos Departamento De Gestão E Incorporação De Tecnologias Em Saúde) de enero 2016 concluye lo siguiente:**

- Los datos de eficacia y seguridad del medicamento son muy débiles. Los dos estudios publicados son abiertos, sin comparador ni randomización, y con una duración de 2 a 11 meses en los ensayos del NIH y de una media de un año en el estudio FHA 101. El punto final seleccionado en los estudios también afecta la calidad de las evidencias obtenidas para tratamiento del Síndrome de Berardinelli-Seip. Fueron utilizados puntos finales



### **Comité Provincial de Medicamentos Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

intermedios, de laboratorio como dosaje de hemoglobina glicosilada, glucemia en ayunas y triglicéridos. Estos puntos finales son considerados poco relevantes, dado que no es seguro que la reducción de estos niveles plasmáticos se traduzca en una modificación en el curso de una enfermedad tan compleja, ni que se traduzca en una mejoría de la calidad de vida de las personas con este Síndrome.

- Es importante resaltar que seis (6) participantes de estos estudios murieron durante el estudio con Metreleptina. Los investigadores responsables de los estudios no asumieron que estas muertes puedan haber tenido relación con el medicamento. Entre los efectos adversos graves que ocurrieron en estos estudios figuran la pancreatitis aguda, el linfoma de células grandes anaplásicas, el linfoma de células-T e y el cáncer papilar de tiroides.

#### **Guías de Práctica Clínica:**

La Guía de la National Organization for Rare Disorders (Nord) es del año 2012: Menciona el tratamiento estándar con dieta, ejercicio, insulina, hipolipemiantes.

#### **Interpretación de los resultados**

**Revisión de la literatura:** Se encuentra un bajo nivel de evidencia en los estudios publicados, con diseños abiertos, no controlados ni randomizados, con puntos finales subrogados, y serios conflictos de interés de los autores y financiadores. El total de pacientes en base a los cuales se tomó la decisión de aprobación por la FDA en Estados Unidos es menor a 100 pacientes, los cuales representaban un grupo heterogéneo de formas de lipodistrofia, con tiempos de seguimiento cercanos a un año.

#### **Eficacia:**

No se cuenta con estudios controlados como para establecer fehacientemente la eficacia. Los beneficios de laboratorio observados en los estudios no controlados podrían deberse en parte a co-intervenciones u otras variables no controladas.

#### **Seguridad:**

No se cuenta con estudios controlados. En los estudios no controlados que fueron publicados no se han reportado efectos adversos severos en el tiempo de seguimiento de los pacientes. Se presentaron muertes en seis pacientes pertenecientes a los estudios con Metreleptina. Los autores no los relacionaron con el uso del medicamento. En seguimientos a 3 años de los pacientes en uno de los estudios abiertos, los autores –financiados por la industria– reportan un 31% de eventos adversos. Los leves incluyen fatiga, hipoglucemias, alopecia, pérdida de peso, reacciones locales en el sitio de inyección.

Entre los efectos adversos severos se menciona aparición de linfoma de células T en dos pacientes (4%) y pancreatitis aguda (9%) e Insuficiencia renal (9%). Esta última incluía proteinuria, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis focal y segmentaria, glomeruloesclerosis e insuficiencia renal crónica. En 4 pacientes (7%) hubo trastornos hepáticos (elevación de transaminasas, hepatitis autoinmune, hepatitis crónica, esteatosis, entre otros).



**Comité Provincial de Medicamentos**  
**Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

**Proyección de impacto presupuestario:**

**Caso base:**

La cobertura de Metreleptina en una única paciente, y con las dosis actualmente indicadas, implicaría anualmente la misma erogación presupuestaria que la licitación semestral de inmunosupresores para toda la provincia de Neuquén, o un tercio del gasto en medicamentos oncológicos de seis meses de toda la provincia.

**Cambios de dosis:**

En caso de modificaciones de dosis, este impacto podría ser ostensiblemente mayor. Por ejemplo, en la historia clínica de la paciente para quien se solicita el medicamento, figura que estuvo en tratamiento con dosis muy superiores a las actuales, de hasta 1 ampolla cada 12 hrs. Si esto volviera a ocurrir, lo cual es posible, el impacto presupuestario anual sería de 34,4 millones de pesos, lo que equivale aproximadamente a un cuarto de todo el gasto en medicamentos generales de la provincia en un año.

**Nuevos pacientes:**

Algunos autores (Informe del Ministerio de Salud, Brasil) plantean un riesgo de un 25% de que otros familiares presenten la misma enfermedad. Se han reportado familias con múltiples miembros enfermos de lipodistrofia congénita. En casos así el impacto presupuestario se multiplicaría por la cantidad de nuevos pacientes.

**Implicancias éticas:**

Existe un elevado grado de incertidumbre sobre el balance entre beneficencia y no maleficencia de la tecnología, que será aclarado con la realización de nuevos estudios de investigación controlados y con mayor tiempo de seguimiento. La ocurrencia de seis pacientes muertos en los estudios de comercialización, requiere una especial atención. Comparten esta visión los informes del Ministerio de Salud de Brasil y del Ministerio de Salud de Perú. El medicamento no se encuentra registrado en Argentina, ni en países de la Unión Europea ni de Latinoamérica, y la misma agencia regulatoria de EEUU (FDA) ha solicitado la realización de más estudios.

El informe del Ministerio de Salud de Brasil, plantea que al no cubrir la tecnología, los pacientes pueden recibir otros tratamientos como insulina, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, y no presentan riesgo de muerte directamente relacionada con la enfermedad. En este caso no se aplicaría la regla de rescate.

El impacto presupuestario y el costo de oportunidad de cubrir la tecnología es muy elevado y pone en riesgo la equidad en la asignación de recursos públicos, que son finitos y la sustentabilidad de la provisión de servicios de salud de la provincia. La justicia distributiva podría verse vulnerada con la cobertura de esta tecnología sanitaria.

**Recomendaciones**

Intervención no recomendada

Fuerza de la recomendación: Débil

Calidad de la Evidencia: Baja

Balance entre efectos deseables e indeseables: Desfavorable

Consumo de recursos o costo: Elevado. Pone en riesgo la equidad en la asignación de recursos públicos y la sustentabilidad de la provisión de servicios del sistema de salud.

**Conclusiones**

Cobertura no recomendada



**Comité Provincial de Medicamentos**  
**Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

**Referencias Bibliográficas**

The physician's guide to lipodystrophy disorders. Danbury: National Organization for Rare Disorders (NORD), 2012.

Ebihara K1, Kusakabe T, Masuzaki H, Kobayashi N, Tanaka T, Chusho H, Miyanaga F, Miyazawa T, Hayashi T, Hosoda K, Ogawa Y, Nakao K. Gene and phenotype analysis of congenital generalized lipodystrophy in Japanese: a novel homozygous nonsense mutation in seipin gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2360-4.

Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Briefing Document METRELEPTIN (BLA STN125390) 2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm377929.pdf>.

Rodríguez, Alexander J; Neeman, Teresa; Giles, Aaron G; Mastronardi, Claudio A; Paz Filho, Gilberto. 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;* 58(8): 783-97, 2014 Nov.

Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Smith RJ, et al. *GeneReviews™*. 1993.

<http://www.orpha.net>. Congenital generalized lipodystrophy. Acquired generalized lipodystrophy

Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, Quittner C, Adams-Huet B, Snell P, et al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2012;97(3):785-92.

Akinci B, Onay H, Demir T, Ozen S, Kayserili H, Akinci G, Nur B, Tuysuz B, NuriOzbek M, Gungor A, YildirimSimsir I, Altay C, Demir L, Simsek E, Atmaca M, Topaloglu H, Bilen H, Atmaca H, Atik T, Cavdar U, Altunoglu U, Aslanger A, Mihci E, Secil M, Saygili F, Comlekci A, Garg A. Natural History of Congenital Generalized Lipodystrophy: A Nationwide Study From Turkey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jul;101(7):2759-67.

Nelson MD, Victor RG, Szczepaniak EW, Simha V, Garg A, Szczepaniak LS. Cardiac steatosis and left ventricular hypertrophy in patients with generalized lipodystrophy as determined by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Am J Cardiol.* 2013 Oct 1;112(7):1019-24.

Japan. Report on the Deliberation Results. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare. March 15, 2013 Disponible en: <http://www.pmda.go.jp/files/000153334.pdf>

Park JY, Javor ED, Cochran EK, DePaoli AM, Gorden P. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Metabolism: clinical and experimental.* 2007;56(4):508-16.

Oral EA, Javor ED, Ding L, Uzel G, Cochran EK, Young JR, et al. Leptin replacement therapy modulates circulating lymphocyte subsets and cytokine responsiveness in severe lipodystrophy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006;91(2):621-8.

AbhimanyuGarg, MD. University of Texas Southwestern Medical Center. Trial of Leptin Replacement Therapy in Patients With Lipodystrophy. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00896298>



**Comité Provincial de Medicamentos**  
**Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

Simha V, Zerwekh JE, Sakhaee K, Garg A. Effect of subcutaneous leptin replacement therapy on bone metabolism in patients with generalized lipodystrophy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(11):4942-5.

NHS. UK. Specialist Pharmacist Service. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/metreleptin/>. Metreleptin  
Published 3rd February 2016, updated 23rd September 2016

NHS. UK. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. <http://www.hsrc.nihr.ac.uk/topics/metreleptin-for-generalised-and-partial-lipodystrophy/>

Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O'Rahilly S, Zaidi Z, Gurakan F, Arslanian SA, Klar A, Ricker A, White NH, Bindl L, Herbst K, Kennel K, Patel SB, Al-Gazali L, Garg A Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J ClinEndocrinolMetab*. 2003 Oct;88(10):4840-7.

Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(5):1802-10.

Chan J, Lutz K, Cochran E, Huang W, Peters Y, Weyer C, et al. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocrine Practice*. 2011;17(6):922-32.

Brown RJ, Lutz K, Cochran E, Pratt J, Miller S, Blase E, et al. Metreleptin treatment for metabolic abnormalities associated with lipodystrophy: Achieving A1C and triglyceride targets. *Endocr Rev*. 2013;34(3).  
NIHR HSC. Metreleptin for generalised and partial lipodystrophy. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. 2014

Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia*. 2010;53(1):27-35.

Araujo-Vilar D, Sanchez-Iglesias S, Guillin-Amarelle C, Castro A, Lage M, Pazos M, et al. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience. *Endocrine* 2015;49(1):139-47.

Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi N, et al. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(2):532-41.

Evaluación de tecnología sanitaria realizada por el instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación-IETSI- y seguro social de salud-ESSALUD- de febrero 2016

Brasil-Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de gestão e incorporação de tecnologias em saúde nota técnica N° 243/2016 - DGITS/SCTIE/MS. Uso da metreleptina para tratamento da Síndrome Berardinelli-Seip. Enero 2016

Licitaciones públicas de la Subsecretaría de Salud de Neuquén, Argentina. Lic. N°142 (Medicamentos), Lic. N°127 (Parenterales), Lic. N°120 (Inmunosupresores), Lic. N° 125 (Oncológicos). Años 2015-2016



**Comité Provincial de Medicamentos  
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

**Anexos**

---

**Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)**

Yo, \_\_\_\_\_ (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actué como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

\_\_\_\_\_  
(firma)

\_\_\_\_\_  
(fecha)



**Comité Provincial de Medicamentos**  
**Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén**

**Anexo 2.**

**Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE working group)<sup>2</sup>**

<b>Fuerza de la recomendación</b>	<b>Calidad de la Evidencia</b>	<b>Balance entre efectos deseables e indeseables</b>	<b>Preferencias</b>	<b>Consumo de recursos o costo</b>
<b>Fuerte</b>	Alta Moderada	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumbre	Tiende a ser moderado o bajo
<b>Débil</b>	Baja Muybaja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumbre	Tiende a ser elevado

<sup>2</sup><http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>