

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
27 février 2019

Date d'examen par la Commission : 6 février 2019

métréleptine

MYALEPTA 11,3 mg, poudre pour solution injectable

B/1 Flacon (CIP : 34009 301 509 3 1)

MYALEPTA 11,3 mg, poudre pour solution injectable

B/30 Flacon (CIP : 34009 301 509 4 8)

MYALEPTA 5,8 mg, poudre pour solution injectable

B/1 Flacon (CIP : 34009 301 627 7 4)

MYALEPTA 5,8 mg, poudre pour solution injectable

B/30 Flacon (CIP : 34009 301 627 8 1)

MYALEPTA 3 mg, poudre pour solution injectable

B/1 Flacon (CIP : 34009 301 627 5 0)

MYALEPTA 3 mg, poudre pour solution injectable

B/30 Flacon (CIP : 34009 301 627 6 7)

Laboratoire AGERION PHARMACEUTICALS SAS

Code ATC	A16AA07 (acides aminés et dérivés)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Myalepta est indiqué en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie (LD) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • avec une LD généralisée congénitale (<i>syndrome de Berardinelli-Seip</i>) ou acquise (<i>syndrome de Lawrence</i>) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 2 ans et plus ; • avec une LD partielle familiale ou acquise (<i>syndrome de Barraquer-Simons</i>) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 12 ans et plus et chez lesquels les traitements standards n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant. »

Avis favorable à la prise en charge dans les indications concernées

SMR	<p>Important, en complément d'un régime alimentaire, dans la lipodystrophie généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) confirmée, avec un déficit en leptine, chez les adultes ou enfants âgés de 2 ans et plus ;</p> <p>important, en complément d'un régime alimentaire dans la lipodystrophie partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons) confirmée, avec un déficit en leptine, chez les adultes ou enfants âgés de 12 ans et plus et chez lesquels les traitements standards n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant. Dans cette indication, la Commission conditionne le maintien du SMR à la réévaluation de MYALEPTA qu'elle effectuera notamment sur la base des résultats de l'étude clinique demandée par l'EMA, tenant compte en particulier des données d'épargne d'utilisation des traitements concomitants par hypoglycémifiants et hypolipémiants (rapport final attendu pour 2022).</p>
ASMR	<p>► Lipodystrophie généralisée Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la pertinence clinique des résultats d'efficacité de MYALEPTA observés sur les paramètres glucido-lipidiques (HbA1c et triglycérides) à 12 mois chez ces patients, dans une étude clinique non comparative ayant inclus 107 patients dont 66 patients atteints de lipodystrophie généralisée, - des données de l'analyse de survie réalisée ne permettant pas de conclure à un effet de ce médicament sur la mortalité ou la morbidité, - du besoin médical important dans cette maladie, <p>la Commission considère que MYALEPTA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints de lipodystrophie généralisée</p> <p>► Lipodystrophie partielle Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la pertinence clinique discutable des résultats d'efficacité observés sur les paramètres glucido-lipidiques (HbA1c et triglycérides) à 12 mois chez ces patients, dans une étude clinique non comparative ayant inclus 107 patients dont 41 patients atteints de lipodystrophie partielle, - des données de l'analyse de survie réalisée ne permettant pas de conclure à un effet de ce médicament sur la mortalité ou la morbidité, - du besoin médical important dans cette maladie, <p>la Commission considère que MYALEPTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints de lipodystrophie partielle.</p>
ISP	MYALEPTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>► Lipodystrophie généralisée Le traitement par MYALEPTA est une option de traitement pour traiter les complications métaboliques des patients atteints de lipodystrophie généralisée avec un déficit en leptine.</p> <p>► Lipodystrophie partielle Dans l'attente de la confirmation ou de l'infirmité du présent avis après réévaluation du produit, notamment sur la base des résultats de l'étude demandée par l'EMA, la Commission considère que MYALEPTA est une option de traitement pour traiter les complications métaboliques de patients atteints de lipodystrophie partielle avec un déficit en leptine.</p>
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Considérant la spécificité de la maladie et de sa stratégie thérapeutique, la Commission recommande :</p> <ul style="list-style-type: none"> - que l'indication soit validée et régulièrement réévaluée au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire du Centre de Référence Maladies Rares PRISIS, - que la prescription du médicament soit réalisée au moins une fois par an

par le Centre de Référence ou l'un des Centres de Compétence Maladies Rares PRISIS.

- qu'un dosage de la leptine sérique soit réalisé avant l'instauration du traitement,
- que les anticorps anti-métrélepetine (neutralisants et non neutralisants) puissent être recherchés, selon la préconisation du prescripteur.

► **Demandes de données**

La Commission souhaite disposer des résultats de l'étude demandée par l'EMA évaluant l'efficacité de MYALEPTA chez des patients ayant une lipodystrophie partielle familiale ou acquise, insuffisamment contrôlée sur le plan métabolique après optimisation de leur traitement, dès qu'ils seront disponibles, et particulièrement des données d'utilisation des traitements concomitants par hypoglycémiants et hypolipémiants (rapport final attendu pour 2022).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 30 juillet 2018 AMM sous circonstances exceptionnelles : mise en place d'un registre incluant l'ensemble des patients ayant une lipodystrophie généralisée (LG) ou partielle (LP) traités par MYALEPTA ; réalisation d'une étude clinique évaluant l'efficacité de MYALEPTA chez des patients ayant une LP familiale ou acquise, insuffisamment contrôlés sur le plan métabolique après optimisation de leur traitement ; réalisation d'une analyse d'immunogénicité mesurée à l'aide de tests validés sur des échantillons issus des études déjà réalisées, des études prévues dans la LP et le plan d'investigation pédiatrique et du registre (cf. paragraphe. 08.4) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (désignation le 17 juillet 2012, renouvelé le 30 juillet 2018) Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie, diabétologie et nutrition ATU nominatives octroyées depuis le 13 mars 2009 Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations depuis novembre 2016 (rapport de synthèse tous les 6 mois) ATU de cohorte octroyée dans l'indication le 5 juillet 2018
Classification ATC	2018 A Tractus digestif et métabolisme A16 Produits liés au tractus digestif et au métabolisme L04A Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme A16AA Acides aminés et dérivés A16AA07 Métréleptine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités MYALEPTA 11,3 mg, 5,8 mg et 3 mg, poudre pour solutions injectables, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

La métréleptine est un analogue recombinant de la leptine humaine. Produite par génie génétique dans *Escherichia coli*, elle diffère de la leptine humaine native par l'addition d'un résidu méthionine à l'extrémité amino-terminale.

La principale caractéristique de la lipodystrophie est l'absence sélective de tissu adipeux, principalement sous-cutané. Ces altérations de répartition ou de développement du tissu adipeux affectent notamment le métabolisme énergétique et la sécrétion de médiateurs tels que les adipocytokines et en particulier les adipokines (adiponectine et leptine). Les taux sériques d'adipokines¹ sont nettement abaissés dans les lipodystrophies généralisées en particulier congénitales ; ces taux sont également abaissés dans la lipodystrophie partielle familiale, mais de

¹ Haque WA et al. Serum Adiponectin Levels in Patients with Lipodystrophies. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(5):2395-8.

façon moins marquée, témoignant de la présence de tissu adipeux résiduel. Ces hormones semblent jouer un rôle important dans la régulation de l'homéostasie énergétique.

Principalement sécrétée au niveau du tissu adipeux, la leptine intervient dans la régulation de plusieurs axes neuroendocriniens, de la fonction immunitaire et du métabolisme glucido-lipidique. La carence en leptine contribuerait aux troubles métaboliques observés dans la plupart des lipodystrophies et à leurs complications. Cette hormone, décrite comme un facteur de satiété, dont le taux plasmatique reflète généralement la masse de tissu adipeux corporel, intervient dans le métabolisme énergétique notamment en modifiant la prise alimentaire et la dépense énergétique.

L'effet thérapeutique de l'administration de leptine recombinante a été initialement étudié dans le déficit primaire en cette hormone (rares mutations inactivatrices du gène *ob*), forme d'obésité monogénique caractérisée par une obésité sévère à début précoce, une hyperphagie prononcée, une insulino-résistance et des dysfonctions neuroendocrines et reproductives. La première étude réalisée dans le déficit secondaire en leptine des syndromes lipodystrophiques, publiée en 2002, a évalué l'efficacité à court terme de la métréleptine chez neuf patientes ayant une lipodystrophie associée à une hypoleptinémie sévère (cf. 8.1.1).

Les effets de l'administration de leptine recombinante sur l'évolution des paramètres glucido-lipidiques et de la stéatose hépatique dans la lipodystrophie généralisée et la lipodystrophie partielle familiale est étudié depuis plus d'une quinzaine d'années, le plus souvent à court terme (3 à 6 mois), dans le cadre d'études ouvertes non comparatives et de petits effectifs².

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Myalepta est indiqué en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie (LD) :

- avec une LD généralisée congénitale (*syndrome de Berardinelli-Seip*) ou acquise (*syndrome de Lawrence*) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 2 ans et plus ;
- avec une LD partielle familiale ou acquise (*syndrome de Barraquer-Simons*) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 12 ans et plus et chez lesquels les traitements standard n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté en matière de diagnostic et de prise en charge des troubles métaboliques.

Posologie

La dose journalière recommandée de métréleptine est à déterminer en fonction du poids corporel, tel que décrit dans le Tableau 1.

Pour veiller à ce que les patients et leurs aidants sachent quelle dose injecter, le prescripteur doit prescrire la dose appropriée en milligrammes et le volume en millilitres. Pour éviter les erreurs de traitement, notamment de surdosage, les recommandations relatives au calcul de la dose et à l'adaptation posologique ci-dessous doivent être suivies. Il est conseillé de vérifier la technique d'auto-administration du patient tous les 6 mois pendant le traitement par Myalepta.

² Simha V. Metreleptin for metabolic disorders associated with generalized or partial lipodystrophy. Expert Rev. Endocrinol. Metab. 2014;9(3);205-12.

Le poids corporel réel au début du traitement devra systématiquement être utilisé pour calculer la dose.

Tableau 1: Dose recommandée de métréleptine

Poids initial	Dose journalière initiale (volume d'injection)	Adaptations posologiques (volume d'injection)	Dose journalière maximale (volume d'injection)
Hommes et femmes de ≤ 40 kg	0,06 mg/kg (0,012 mL/kg)	0,02 mg/kg (0,004 mL/kg)	0,13 mg/Kg (0,026 mL/kg)
Hommes > 40kg	2,5 mg (0,5 mL)	1,25 mg (0,25 mL) à 2,5 mg (0,5 mL)	10 mg (2 mL)
Femmes > 40kg	5 mg (1 mL)	1,25 mg (0,25 mL) à 2,5 mg (0,5 mL)	10 mg (2 mL)

Adaptations posologiques

Selon la réponse clinique (par ex. contrôle métabolique insuffisant) ou d'autres considérations (par ex. problèmes de tolérance, perte de poids excessive, en particulier chez les patients pédiatriques), la dose pourra être diminuée ou augmentée jusqu'à la dose maximale stipulée dans le Tableau 1.

La dose maximale tolérée peut être inférieure à la dose journalière maximale, précisée dans le Tableau 1, en présence d'une perte de poids excessive, y compris si la réponse métabolique est insuffisante.

La réponse clinique minimale est définie comme au moins :

- 0,5 % de réduction de l'HbA1c et/ou 25 % de réduction des besoins en insuline et/ou
- 15 % de réduction des triglycérides (TG)

Si aucune réponse clinique n'est observée après 6 mois de traitement, le médecin doit s'assurer que le patient respecte la technique d'administration, reçoit la dose adéquate et observe son régime alimentaire. Une augmentation de la dose sera envisagée avant d'interrompre le traitement. Dans le cas d'une réponse clinique insuffisante, une augmentation de la dose de métréleptine pourra être envisagée chez l'adulte et l'enfant après un minimum de 6 mois de traitement, permettant ainsi une diminution des doses d'insuline, de médicament antidiabétique oral et/ou hypolipémiant pris en concomitance.

Chez les enfants, il est possible qu'aucune réduction de l'HbA1c et des TG ne soit observée car les anomalies métaboliques peuvent ne pas être présentes au moment de l'initiation du traitement. La plupart des enfants auront sans doute besoin d'une augmentation de la dose par kg, surtout lorsqu'ils atteignent la puberté. Une augmentation des anomalies des TG et de l'HbA1c peut être observée et nécessiter une augmentation de la dose. Les adaptations posologiques chez les enfants sans anomalies métaboliques doivent essentiellement reposer sur la variation de leur poids.

Les augmentations de dose doivent respecter un intervalle minimum de 4 semaines. Les diminutions de dose en fonction du poids corporel peuvent être effectuées toutes les semaines.

Il existe un risque d'hypoglycémie chez les patients traités par Myalepta qui suivent un traitement antidiabétique. D'importantes diminutions de 50% ou plus de la dose d'insuline initiale peuvent être nécessaires pendant la phase initiale du traitement. Une fois les besoins en insuline stabilisés, une adaptation posologique des autres traitements antidiabétiques peut également être nécessaire chez certains patients pour minimiser le risque d'hypoglycémie.

Arrêt du traitement chez les patients à risque de pancréatite

En cas d'arrêt du traitement par Myalepta chez les patients présentant des facteurs de risque de pancréatite (par ex. antécédents de pancréatite, hypertriglycémie sévère), une diminution

progressive de la dose sur une période de deux semaines est recommandée, en complément d'un régime pauvre en matières grasses. Pendant la phase de sevrage, les taux de triglycérides doivent être surveillés et il faut envisager d'initier un traitement hypolipémiant ou d'en modifier la dose, si besoin. L'apparition de signes et/ou symptômes évoquant une pancréatite nécessitera un examen clinique approprié.

Oubli de dose

Si un patient oublie une dose, celle-ci devra être administrée dès que l'oubli est constaté ; le traitement reprendra ensuite normalement le lendemain.

Populations particulières

Patients âgés

Les essais cliniques menés avec la métréleptine n'incluaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. En règle générale, la dose sera soigneusement choisie et ajustée chez les patients âgés, même si aucune adaptation posologique spécifique n'est recommandée.

Insuffisance rénale et hépatique

La métréleptine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la métréleptine chez les enfants âgés de 0 à 2 ans atteints de LD généralisée et chez les enfants âgés de 0 à 12 ans atteints de LD partielle n'ont pas été établies. Les données disponibles sont très limitées chez les enfants, et plus particulièrement chez les enfants de moins de 6 ans atteints de LD généralisée. »

Interactions

« La leptine est une cytokine et a le potentiel de modifier la formation des enzymes du cytochrome P450 (CYP450). Compte tenu de la possibilité que la métréleptine réduise l'exposition aux substrats du CYP3A via l'induction enzymatique, l'efficacité des contraceptifs hormonaux pourrait être diminuée en cas de co-administration avec la métréleptine. »

Fertilité

« Certaines données suggèrent que la métréleptine pourrait augmenter la fertilité en raison de ses effets sur la LH, avec comme conséquence potentielle une grossesse non désirée. »

Des grossesses non désirées peuvent survenir en raison du rétablissement de la libération d'hormone lutéinisante (LH).

05 BESOIN MEDICAL

Les syndromes lipodystrophiques sont des maladies rares caractérisées par une perte sélective généralisée ou partielle de tissu adipeux sous-cutané. Cette lipoatrophie peut co-exister dans les formes partielles avec des zones d'hypertrophie du tissu adipeux. Ils constituent un groupe hétérogène de maladies du fait des étiologies multiples, de la quantité de perte du tissu adipeux, du caractère congénital ou acquis, de l'association ou non à des pathologies systémiques complexes.

Les deux formes de lipodystrophies génétiques les plus fréquentes sont la lipodystrophie généralisée congénitale de Berardinelli-Seip (LGC) et la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (LPF).

Les formes acquises sont nettement plus fréquentes que les formes génétiques. Les principaux syndromes lipodystrophiques acquis sont d'origine iatrogène, associés au déficit immunitaire et

aux antirétroviraux chez les patients porteurs du VIH (lipodystrophies les plus fréquentes) ou à un hypercorticisme endogène ou exogène. Ces formes secondaires qui doivent être recherchées dans le cadre d'un diagnostic différentiel ne seront pas abordées ici. Les formes primitives de lipodystrophie acquise sont rares ; généralisées (LGA ou syndromes de Lawrence) ou partielles (LPA ou syndrome de Barraquer-Simons), ces lipodystrophies évoluent le plus souvent dans un contexte dysimmunitaire.

Les anomalies du tissu adipeux sont généralement associées à un tableau dysmétabolique avec insulino-résistance (de l'intolérance au glucose au diabète), dyslipidémie (hypertriglycéridémie et taux bas de HDL-cholestérol) et stéatose hépatique caractérisant le syndrome lipodystrophique, dont le diagnostic est principalement clinique. Cette triade est inconstante dans la lipodystrophie partielle acquise, telle que le syndrome de Barraquer-Simons. La sévérité du phénotype métabolique est liée au degré de la perte de tissu adipeux et tend à être plus grave dans les lipodystrophies généralisées.

Le déficit primaire de développement du tissu adipeux des lipodystrophies prédispose à des dysfonctions adipocytaires secondaires à un défaut de la capacité de stockage et de redistribution des acides gras libres et à la dysrégulation de la production d'adipokines. Ce défaut d'adaptation du tissu adipeux au bilan énergétique est responsable d'une hyperlipidémie et de dépôts ectopiques d'acides gras dans des tissus non adipeux, tels que le foie, le cœur, le pancréas, le muscle squelettique qui contribuent aux altérations métaboliques via des phénomènes de lipotoxicité. Les complications chroniques de ces anomalies métaboliques non contrôlées sont dues en particulier aux atteintes microvasculaires (néphropathie, rétinopathie, neuropathie) et macrovasculaires (ischémie myocardique ou cérébrale) associées au diabète et aux lésions hépatiques (stéatose, stéatohépatite non alcoolique). Ces désordres métaboliques peuvent être responsables de complications graves (pancréatite aiguë récurrente, cirrhose hépatique...) et de maladies cardiovasculaires. Parmi les autres manifestations cliniques des troubles métaboliques, on peut citer les signes d'insulino-résistance (syndrome des ovaires polykystiques, acanthosis nigricans, hyperandrogénie) et d'hypertriglycéridémie sévère (xanthomes éruptifs), l'hépatomégalie stéatosique, l'hypertension artérielle, la dystrophie musculaire.

Les lipodystrophies acquises généralisées ou partielles peuvent s'associer à des troubles autoimmuns, eux-mêmes impliqués dans le développement de la maladie.

Aucun traitement ne permet aujourd'hui de reconstituer le tissu adipeux et de corriger la lipoatrophie, symptôme majeur des lipodystrophies.

La prise en charge des patients est complexe et doit idéalement être réalisée par une équipe multidisciplinaire. Elle vise essentiellement à prévenir et à traiter les perturbations métaboliques, les complications associées (notamment cardio-vasculaires) et les modifications pathologiques de la distribution du tissu adipeux. L'intensité des anomalies glucido-lipidiques dépend de la pathologie dans laquelle elles s'inscrivent et varie d'un patient à l'autre.

Les mesures hygiéno-diététiques restent l'une des bases fondamentales dans la prise en charge de ces patients mais sont rarement suffisantes. La restriction calorique est requise mais doit être adaptée à la situation physiologique du patient, notamment chez l'enfant et l'adolescent. L'hyperphagie induite par le déficit en leptine rend parfois difficile l'application de ce régime et aggrave les troubles métaboliques. La répartition des apports nutritionnels doit être adaptée à la situation notamment en cas de pancréatite aiguë.

Des hypoglycémisants oraux de type metformine en première intention sont le plus souvent nécessaires pour contrôler le diabète insulino-résistant, mais une insulinothérapie à doses élevées est fréquemment requise, notamment dans les lipodystrophie généralisées. Le contrôle de la dyslipidémie nécessite souvent un traitement par agents hypolipémiants, tels que les fibrates. La prise en charge de l'hypertension artérielle, du tabagisme, de l'hypercholestérolémie et autres facteurs de risque cardiovasculaire doit être stricte.

Dans les formes auto-immunes graves, un traitement immunosuppresseur peut être indiqué.

Les patients peuvent bénéficier d'interventions de chirurgie esthétique et d'un suivi psychologique.

Une telle prise en charge peut s'avérer suffisante pour certaines lipodystrophies partielles ou au début du processus pathologique du syndrome lipodystrophique. Cependant, la maladie est évolutive et les patients présentant des anomalies plus graves ne répondent souvent pas à ces traitements, en particulier lorsque la résistance à l'insuline et/ou l'hypertriglycéridémie sont sévères.

Le pronostic de ces patients dépend des complications associées aux désordres métaboliques et à la pathologie sous-jacente. Les principales causes de mortalité sont dues à une affection cardiaque, une atteinte hépatique, une insuffisance rénale, une pancréatite aiguë ou un sepsis.

Une étude descriptive rétrospective³ de l'histoire naturelle de la pathologie a été menée auprès de 230 patients présentant une lipodystrophie non liée au VIH, généralisée congénitale (LGC 31% des patients) ou partielle familiale (LPF 53%). L'âge moyen des patients à l'apparition des premiers symptômes était de 9 ans dans la LGC et de 25 ans dans la LPF. L'âge moyen au décès dans cette cohorte a été en moyenne de 34 ans ($\pm 17,0$) dans la LGC et de 53 ans ($\pm 14,7$) dans la LPF.

Une revue systématique de la littérature⁴ effectuée par la Société d'endocrinologie pédiatrique de Baltimore a recensé 1 141 cas de patients ayant eu un diagnostic de lipodystrophie avant l'âge de 18 ans. L'âge moyen au décès pour 33 patients parmi les 502 patients LGC dont on connaît le statut est de 12,5 ans (0,4 - 46,0) ; il est de 27,8 ans (1,0 - 77,0) pour 7 patients parmi les 98 patients LPF dont on connaît le statut. Mais ces chiffres reflètent probablement une population ayant des caractéristiques cliniques et métaboliques très sévères du fait d'une sous-déclaration des patients ayant des manifestations modérées de la pathologie.

Il existe un besoin médical, non couvert, de disposer d'un traitement étiologique et/ou de traitements de la dysfonction adipocytaire secondaire visant à améliorer les troubles physiopathologiques des patients.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Des médicaments qui régulent les désordres métaboliques secondaires à l'atteinte du tissu adipeux, notamment les hypoglycémifiants et les hypolipémiants font partie de la prise en charge de ces patients. Ces médicaments ne sont pas retenus comme étant des comparateurs cliniquement pertinents ; ils ne sont pas spécifiquement indiqués dans la lipodystrophie et ne sont pas en mesure de répondre à un éventuel déficit en leptine associé.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Mesures hygiéno-diététiques : restriction calorique, alimentation équilibrée et activité physique régulière adaptées au type de lipodystrophie et à chaque patient. Ces mesures sont parfois entravées par l'hyperphagie des lipoatrophies généralisées.

La chirurgie plastique peut être indiquée afin de lutter contre la gêne esthétique induite par la lipodystrophie.

³ Analysis Group. Burden of Illness Associated with lipodystrophy in Leptin Replacement Therapy-Naïve Patients: A Longitudinal Medical Chart Review Study. Technical report, June 14, 2018.

⁴ Gupta N et al. Clinical features and management of non-HIV related lipodystrophy in children: a systematic review. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017;102(2):363-74.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent spécifiquement indiqué dans les lipodystrophies avec un déficit en leptine.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM, hors Europe

Pays	AMM	
	Date d'AMM	Indication
USA	24 février 2014 (Médicament orphelin depuis 2001)	Indiqué en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie généralisée congénitale ou acquise.
Japon	25 mars 2013	Lipodystrophies

La FDA a restreint l'AMM de la spécialité aux lipodystrophies généralisées.

Le registre « MEASuRE: Metreleptin Effectiveness and Safety Registry » a été mis en place par le NIH aux Etats-Unis en 2016 principalement afin de collecter les données de tolérance à long-terme de MYALEPTA en pratique clinique. Il est prévu l'inclusion d'au moins 100 nouveaux patients et un suivi d'au moins dix ans. Au 24 janvier 2018, 29 patients étaient inclus.

07.2 Prise en charge du médicament dans l'union européenne

Pays	Prise en charge
Allemagne	Evaluation en cours
Belgique	Evaluation en cours
Espagne	Evaluation en cours
Italie	Evaluation en cours
Irlande	Evaluation en cours
Pays-Bas	Evaluation en cours
Pologne	Non
République Tchèque	Non
Royaume-Uni	Evaluation en cours
Slovaquie	Non
Suède	Non
Suisse	Non

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

- A l'appui de la demande d'inscription de MYALPETA, le dossier fourni par le laboratoire comporte :
- les deux études cliniques déposées auprès de l'EMA : l'étude pivot 991265/20010769 et l'étude descriptive FHA101 qui ont évalué l'effet d'un traitement par métréleptine administré pendant 12 mois sur l'évolution de paramètres métaboliques, l'HbA1c et les triglycérides, chez des patients ayant un diagnostic de lipodystrophie
 - une analyse de survie ayant comparé les données de suivi à long terme de l'étude pivot à celles d'une cohorte historique de patients ayant une lipodystrophie
 - les rapports de synthèses des ATU nominatives rédigés depuis la mise en place du protocole d'utilisation thérapeutique du produit fin 2016 (cf. pg. 08.3).

Une étude récemment publiée⁵ a évalué l'effet de la métréleptine sur la sensibilité périphérique à l'insuline mesurée par clamp euglycémique hyperinsulinémique chez des patients ayant une lipodystrophie. Le laboratoire n'ayant pas déposé de rapport clinique, l'étude ne sera pas décrite.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude pivot 991265/20010769⁶ de phase II non comparative

Référence	Etude pilote 991265 ⁷ - Etude 20010769
Type de l'étude	Etude de phase II, ouverte non comparative
Date et durée de l'étude	Juillet 2000 - Mars 2014 (date d'inclusion du dernier patient) - soit une durée de 14 ans
Objectifs de l'étude	Effet de l'administration de métréleptine sur la glycémie à jeun et les anomalies lipidiques de patients ayant une lipodystrophie (LD) Etude de la tolérance du produit
Critères de sélection	Critères d'inclusion : Diagnostic clinique de lipodystrophie et présence d'au moins une des anomalies métaboliques suivante : <ul style="list-style-type: none">- Diabète de type 2 (critères ADA* 1997 amendés en 2007)- Hyperinsulinémie à jeun > 30 µU/ml- Triglycérides à jeun > 200 mg/dl (2,26 mmol/L) Etude 991265 <ul style="list-style-type: none">- Age > 14 ans puis > 5 ans par amendement- Leptine circulante < 4 ng/ml (femme) et < 3 ng/ml (homme) ; respectivement ≤ 8 ng/ml et ≤ 6 ng/ml par amendement Etude 20010769 <ul style="list-style-type: none">- Age > 5 ans puis ≥ 6 mois par amendement- Triglycéridémie post-prandiale > 300mg/dL puis 500 mg/dL (5,65 mmol/L) par amendement, si le jeûne est contre-indiqué- Leptine circulante < 6 ng/ml (femme) et < 3 ng/ml puis < 4 ng/ml (homme) ; respectivement < 12 ng/ml et < 8 ng/ml par amendement ; < 6 ng/ml entre 6 mois et 5 ans. Critère de non-inclusion : infection par le VIH
Cadre et lieu de l'étude	NIH Clinical Center - NIDDK** (Bethesda, MD - USA) Période de pré-inclusion de 7 jours. Surveillance les 48 premières heures de traitement. Suivi ultérieur en ambulatoire.

⁵ Brown RJ, Valencia A, Startzell M, Cochran E et al. Metreleptin-mediated improvements in insulin sensitivity are independent of food intake in humans with lipodystrophy. J. Clin. Invest. 2018;128:3504-16.

⁶ Brown RJ, Oral EA, Cochran E et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. Endocrine. 2018;60n(3):479-89.

⁷ Oral EA et al. Leptin Replacement Therapy for Lipodystrophy. NEJM 2002;346(8):570-8.

Produit étudié	<p>Métreleptine injectée par voie SC à la dose requise pour atteindre 200% d'une concentration de leptine normale (sur la base d'une teneur en graisse corporelle de 30% chez la femme et de 20% chez l'homme) : 0,04 - 0,32 mg/kg/j (2 inj. par jour)</p> <p>Etude 991265 : dose initiale 0,01 - 0,02 mg/kg/j (50%), escalade de doses à D22 (100%) et M2 (200%)</p> <p>Etude 20010769 : dose initiale 0,06 - 0,08 mg/kg/j (50%), escalade de doses à D14 et D21 (2 inj. par jour puis 1 inj. par jour par amendement)</p>
Traitements concomitants	<ul style="list-style-type: none"> - La posologie d'un éventuel traitement hypoglycémiant concomitant était adaptée si nécessaire en vue de prévenir le risque d'hypoglycémie, mais aucune autre modification du traitement n'était prévue. - Toute modification du traitement hypolipidémiant était effectuée au moins 6 semaines avant le début du traitement à l'étude ; aucune modification des médicaments hypolipidémiants n'était prévue pendant les 6 premiers mois de la période d'étude. <p>Les recommandations de l'<i>American Heart Association</i> et de l'<i>American Academy of Pediatrics</i> ont été suivies pour le traitement des dyslipidémies et de l'hypertension artérielle.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données de suivi du régime alimentaire et de la pratique d'exercices physiques n'ont pas été saisies dans la base de données.
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Co-critères de jugement : variation du taux d'HbA1c et variation du taux de triglycérides à jeun après 12 mois de traitement
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Tolérance - Pourcentages de répondeurs : diminution de l'HbA1c ou diminution des triglycérides à jeun (cf. tableaux de résultats) - Efficacité chez l'enfant entre 6 mois et 5 ans
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse groupée des données de patients de l'étude pilote 991265 et de l'étude 20010769.</p> <p>Les paramètres mesurés à 12 mois ont été comparés aux valeurs initiales correspondantes.</p> <p>Analyse descriptive ; tests t appariés ; α unilatéral 0,025 ; LOCF***</p> <p>Détermination du nombre de sujets nécessaires : à partir des données de l'étude pilote 991265 (cf. 8.1.1 Autres données) avec HbA1c ($\Delta=1\%$), Triglycérides ($\Delta=30\%$), $\alpha=5\%$ et $\beta=80\%$</p> <p>Population analysée : patients ayant reçu au moins une dose de traitement et pour lesquels un des paramètres d'efficacité a été mesuré à l'inclusion et à au moins une visite post-inclusion.</p> <p>Les résultats ont été présentés selon le type de lipodystrophies (LG ou LP) et dans un sous-groupe de patients LP (HbA1c $\geq 6,5\%$ et/ou Triglycérides à jeun $\geq 5,65$ mmol/L).</p>

* American Diabetes Association criteria

** National Institute of Digestive and Kidney Diseases

***Dernière observation rapportée. L'imputation n'incluait que les résultats postérieurs à 6 mois.

Résultats de l'étude pivot 991265/20010769

Effectif et caractéristiques des patients

Au total, 107 patients (66 LG, 41 LP) ont été suivis pendant 12 mois.

Les caractéristiques et les traitements concomitants des patients suivis dans le cadre de cette étude sont détaillés dans les tableaux ci-dessous :

Caractéristiques des patients N (%)	LG (LGC/LGA) n=66	LP (LPF/LPA) n= 41
Sexe féminin	51 (77)	40 (98)
Age moyen (ET)	18 (12,6)	34 (14,6)
≥ 18 ans	21 (32)	33 (81)
≥ 12 ans < 18 ans	28 (42)	6 (15)
< 12 ans ≥ 6 ans	12 (18)	2 (5)
< 6 ans	5 (8)	0
Type de lipodystrophie	68% LGC	85% LPF
Taux de leptine* à jeun ng/mL, $\mu \pm$ ET (min-max)	1,3 \pm 0,98 (0,2-5,3)	6,4 \pm 3,52 (1,0-16,9)
BMI en kg/m ² , μ (ET)	20,7 (3,53)	25,8 (4,09)
HbA1c initial (\geq 6,5%)	49 (74)	29 (71)
Triglycérides à jeun (\geq 5,65 mmol/L)	26 (39)	15 (37)
HDL-cholestérol en mmol/L (ET)	0,7 (0,25)	0,8 (0,21)
HbA1c \geq 6,5% et Triglyc. à jeun \geq 5,65 mmol/L	24 (36)	13 (32)
HbA1c \geq 6,5% et/ou Triglyc. à jeun \geq 5,65 mmol/L	51 (77)	31 (76)
ATCD (% de patients)		
<i>Pancréatite</i>	27	37
<i>Hypertension artérielle</i>	36	51
<i>Hépatomégalie ou hépatosplénomégalie</i>	62	0
<i>Stéatose hépatique</i>	24	34
<i>Stéatohépatite non alcoolique</i>	52	32
<i>Acanthosis nigricans</i>	67	34

* Les concentrations sériques de leptine ont été mesurées par dosages radio-immunologiques (Linco Research Assay Kit) effectués au NIH. Une étude⁸ menée par l'organisation CDC (Centers for Disease Control and Prevention) aux Etats-Unis entre 1988 et 1994 auprès d'une population américaine de 6 303 hommes et femmes âgés de plus de 20 ans a retrouvé des concentrations sériques de leptine moyennes (25th ; 75th percentile) de 12,7 ng/mL (7,7 ; 21,8) chez la femme et de 4,6 ng/mL chez l'homme (2,7 ; 7,4). Les coefficients de variation intra et inter dosage sont inférieurs à 5%. La concentration minimale détectable est de 0.5 ng/mL.

Traitements concomitants % de patients	LG n=66	LP n=41
Antidiabétiques :	80	90
Insuline seule	29	15
Association insuline/hypoglycémiant oral	30	32
Hypoglycémiant oral seul	18	37
Biguanides	47	56
Hypolipémiants :	52	83
Statine	17	32
Fibrates	38	51
Autres	15	46

⁸ Ruhl CE, Everhart JE. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. Am J Clin Nutr 2001;74:295-301.

Trente-huit patients ont arrêté prématurément le traitement avant la fin du suivi :

- 23 patients LG (35%) : non observance (5), décès (3), autre programme (8), manque d'efficacité (1), événement indésirable (1), inéligibilité (2), perdu de vue (1), autre (2)
- 15 patients LP (37%) : non observance (6), décès (1), autre programme (2), manque d'efficacité (5), autre (1)

Vingt-six patients ont eu une violation de protocole majeure :

- 16 patients LG (24%) : interruption supérieure à 2 semaines rapportée dans les 12 premiers mois (6), après M12 (7) ; grossesse (4) ; diagnostic de lymphome anaplasique à grandes cellules (1)
- 10 patients LP (24%) : interruption supérieure à 2 semaines rapportée après M12 (5) ; overdose (1) ; taux de leptine initial > critère d'inclusion (3) ; patient précédemment sous leptine avec leptine initial de 10,5 ng/mL dosée plus d'un an avant l'inclusion dans l'étude (1).

L'optimisation de la prise en charge des troubles métaboliques ne figurait pas parmi les critères d'inclusion dans l'étude. Les régimes hygiéno-diététiques des patients au cours de l'étude n'ont pas été renseignés. Les concentrations sériques de leptine à M12 n'ont été renseignées que pour 39 patients LG (51 ± 61,2 ng/mL) et 31 patients LP (55 ± 44,5 ng/mL).

Au total, les données de 62 sur 66 patients LG et 40 sur 41 patients LP ont été considérés comme analysables.

► Co-critères d'efficacité

√ Lipodystrophie généralisée (n=62)

Les résultats de l'analyse sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Critères d'évaluation	Inclusion	M12	p*
Co-critères de jugement principaux			
Taux HbA1c en %, μ (ET)	8,6 (2,33)	6,4 (1,68) n=59	
Variation par rapport à l'état initial, μ (IC 95%)	-2,2% [-2,7 ; -1,6] n=59		< 0,001
Triglycérides à jeun en mmol/L, μ (ET)	14,7 (25,66) n=61	4,5 (6,10) n=58	
Variation relative par rapport à l'état initial, μ (IC 95%)	-32,1% [-51,0 ; -13,2] n=57		0,001
Critères de jugement secondaires			
% de patients répondeurs** (IC 95%)	80% [67,2 ; 89,0] n=59		na
% de patients répondeurs*** (IC 95%)	66% [52,6 ; 77,9] n=59		na

*Test t. La méthode d'imputation LOCF ne prend en compte que les résultats recueillis après 6 mois minimum de suivi.

**Diminution d'au moins 1% du taux d'HbA1c ou d'au moins 30% du taux des triglycérides à jeun à M12

***Diminution d'au moins 2% du taux d'HbA1c ou d'au moins 40% du taux des triglycérides à jeun à M12

La variation moyenne de la glycémie à jeun à M12 a été de -3,0% [-4,2 ; -1,7].

Le taux moyen du HDL-cholestérol n'a pas varié (n=35).

Chez les 30 patients pour lesquels le traitement concomitant antidiabétique n'a pas été modifié ou a été diminué pendant les 12 mois de suivi (48% des patients LG analysés), la variation du taux d'HbA1c observée par rapport à l'état initial a été de : -1,9, IC 95% [-2,6 ; -1,2], p < 0,001.

Chez les 44 patients pour lesquels le traitement concomitant hypolipémiant n'a pas été modifié ou a été diminué (71% des patients LG analysés), la variation relative des triglycérides observée par rapport à l'état initial a été de : -26,5%, IC 95% [-49,7 ; -3,3], p=0,026.

Seuls 23% des patients LG analysés (n=14) n'ont pas modifié ou ont diminué leur traitement hypoglycémiant et leur traitement hypolipémiant.

Traitements concomitants :

Au cours des 12 mois, 11 sur 39 patients LG traités par insuline ont arrêté ce traitement ; 3 sur 32 patients LG traités par un hypoglycémiant oral et 7 sur 34 patients LG traités par un hypolipémiant ont arrêté le traitement.

La médiane des variations à M12 des concentrations d'insuline à jeun mesurées chez les patients qui ne recevaient pas d'insulinothérapie a été de -20,6 mU/L (n=28).

√ Lipodystrophie partielle (n=40)

Les résultats de l'analyse sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Critères d'évaluation	Inclusion	M12	p*
Co-critères de jugement principaux			
Taux HbA1c en %, μ (ET)	7,9 (2,16)	7,4 (1,82) n=37	
Variation par rapport à l'état initial, μ (IC 95%)	-0,6 [-1,0 ; -0,2]		0,005
Triglycérides à jeun en mmol/L, μ (ET)†	12,5 (23,35) n=39	5,4 (7,37) n=36	
Variation relative par rapport à l'état initial, μ (IC 95%)	-20,8% [-37,1, -4,6] n=36		0,013
Critères de jugement secondaires			
% de patients répondeurs** (IC 95%)	51,4% [34,4 ; 68,1] n=37		na
% de patients répondeurs*** (IC 95%)	32,4% [18,0 ; 49,8] n=37		na

*Test t. La méthode d'imputation LOCF ne prend en compte que les résultats recueillis après 6 mois minimum de suivi.

**Diminution d'au moins 1% du taux d'HbA1c ou d'au moins 30% du taux des triglycérides à jeun à M12

***Diminution d'au moins 2% du taux d'HbA1c ou d'au moins 40% du taux des triglycérides à jeun à M12

† Exclusion d'un patient pour valeur aberrante des triglycérides à M12

La variation moyenne de la glycémie à jeun à M12 a été de -1,2% [-2,1 ; -0,3].

Le taux moyen de HDL-cholestérol n'a pas varié (n=26).

Chez les 15 patients pour lesquels le traitement concomitant hypoglycémiant n'a pas été modifié ou a été diminué pendant les 12 mois de suivi (38% des patients LP analysés), la variation du taux d'HbA1c observée par rapport à l'état initial a été de : -0,4 [-0,9 ; 0,0], ns.

Chez les 22 patients pour lesquels le traitement concomitant hypolipémiant n'a pas été modifié ou a été diminué (55% des patients LP analysés), la variation relative des triglycérides observée par rapport à l'état initial a été de : -19,2 [-42,7 ; 4,3], ns.

Seuls 17,5% des patients LP analysés (n=7) n'ont pas modifié ou ont diminué leur traitement hypoglycémiant et leur traitement hypolipémiant.

Dans le sous-groupe des patients LP ayant des taux d'HbA1c \geq 6,5% et/ou Triglycérides à jeun \geq 5,65 mmol/L (n=30) :

Critères d'évaluation	Inclusion	M12	p*
Co-critères de jugement principaux			
Taux HbA1c en %, μ (ET)	8,7 (1,90)	7,9 (1,81) n=28	
Variation par rapport à l'état initial, μ (IC 95%)	-0,9 [-1,4 ; -0,4]		< 0,001
Triglycérides à jeun en mmol/L, μ (ET)†	15,2 (26,07) n=29	7,2 (10,19) n=27	
Variation relative par rapport à l'état initial, μ (IC 95%)	-37,4 [-49,6 ; -25,2] n=27		< 0,001
Critères de jugement secondaires			
% de patients répondeurs** (IC 95%)	68% [47,7 ; 84,1] n=28		na
% de patients répondeurs*** (IC 95%)	43% [24,5 ; 62,8] n=28		na

*Test t. La méthode d'imputation LOCF ne prend en compte que les résultats recueillis après 6 mois minimum de suivi.

***Diminution d'au moins 1% du taux d'HbA1c ou d'au moins 30% du taux des triglycérides à jeun à M12*

****Diminution d'au moins 2% du taux d'HbA1c ou d'au moins 40% du taux des triglycérides à jeun à M12*

† Exclusion d'un patient pour valeur aberrante des triglycérides à M12

Le taux de leptine à jeun initial moyen (ET) chez ces patients est de 6,7 ng/mL (\pm 3,70).

Chez les 11 patients pour lesquels le traitement concomitant antidiabétique n'a pas été modifié ou a été diminué pendant les 12 mois de suivi (37% des patients analysés), la variation du taux d'HbA1c observée par rapport à l'état initial (IC 95%) a été de : -0,7 [-1,2 ; -0,2]. Chez les 18 patients pour lesquels le traitement concomitant hypolipémiant n'a pas été modifié ou a été diminué (60% des patients analysés), la variation relative des triglycérides observée par rapport à l'état initial (IC 95%) a été de : -34,0 [-49,6 ; -18,3].

Seuls 23% des patients du sous-groupe LP analysés (n=7) n'ont pas modifié ou ont diminué leur traitement hypoglycémiant et leur traitement hypolipémiant.

Aucun des 17 patients du sous-groupe LP traités par insuline n'ont pu arrêter ce traitement. Un patient a arrêté le traitement par antidiabétique oral ; un patient a arrêté le traitement par hypolipémiant.

La médiane des variations à M12 des concentrations d'insuline à jeun mesurées chez les patients qui ne recevaient pas d'insulinothérapie a été de de 1,5 mU/L (n=14).

Paramètres hépatiques : Dans le groupe LG, la variation moyenne des ALAT a été de -53,1 U/L et de -23,8 U/L pour les ASAT. (n=41). Les variations ont été respectivement de -0,4 U/L et de -5,1 U/L dans le groupe LP (n=30).

Les variations moyennes (ET) de volume hépatique dans le groupe LG et le groupe LP n'ont été rapportés respectivement que pour 12 et 8 patients : -1351 (\pm 959,6) mL et -376 (\pm 369,5) mL.

▀ **Autres données**

√ Résultats de l'étude pilote 991265

Au total, les données de neuf patientes (n=9), d'âge moyen 26 ans (17 à 42 ans) ayant une lipodystrophie ont été analysées après 4 mois de traitement par métréleptine. Huit patientes avaient une LD généralisée (congénitale chez 6 patientes, acquise chez 2 patientes) et une patiente avait une LD partielle familiale. Le taux sérique moyen de leptine à l'inclusion était de 1,3 ng/ml.

A 4 mois, la variation de l'HbA1c a été de -1,9%, IC 95% [-1,1 ; -2,7] p< 0,001, avec exclusion d'une patiente non diabétique, n=8 ; la valeur initiale était de 9,1 \pm 0,71%. La variation relative du taux de triglycérides a été de -60% [-43 ; -77], p< 0,001 avec une valeur initiale de 15,9 \pm 25,59 mmol/L.

Le taux sérique moyen de leptine a augmenté pour atteindre le taux moyen de 11,1 (\pm 2,5) ng/ml après 4 mois de traitement.

L'évolution des traitements concomitants des 8 patientes traitées par antidiabétiques a montré : l'arrêt d'une monothérapie insulinique chez 3 patientes ; une diminution de plus de la moitié de la dose d'insuline quotidienne chez 2 patientes ; l'arrêt des hypoglycémiantes oraux chez 2 patientes et le passage à un traitement oral par méformine chez une patiente traitée par insuline à l'inclusion dans l'étude. L'évolution des traitements concomitants par hypolipémiants (4 patientes) n'a pas été décrite.

✓ Analyse post-hoc des données pédiatriques

Les données collectées chez les 53 enfants et adolescents inclus dans cette étude ont été publiées.⁹

La dose moyenne de métréleptine a été de 0,08 ± 0,028 mg/kg/j, entre 0,04 et 0,19 mg/kg/j.

Les posologies des traitements concomitants ne pouvaient être augmentées au cours de l'étude.

Les caractéristiques et les traitements concomitants des patients suivis sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Caractéristiques des patients	≤ 12 ans n=19	Adolescents > 12 ans n= 34
Sexe féminin	13	28
Age moyen (ET)	8,0 (3,5)	15,5 (1,8)
Type de lipodystrophie	10 LGC 5 LGA 1 LPF	22 LGC 3 LGA 7 LPF
Taux de leptine à jeun médian en ng/mL (25th, 75th p.)	1,0 (0,5 ; 1,4)	1,2 (0,8 ; 3,1)

Résultats de l'analyse chez les enfants (n=19)

Critères d'évaluation	Inclusion	M12	p*
Taux HbA1c en %, μ (ET)	6,1 (1,5)	5,3 (1,1)	0,02
Triglycérides à jeun en mmol/L, μ (25th, 75th p.)	228 (149 ; 374)	177 (122 ; 273)	ns
LDL mg/dL, μ (ET)	74 (34)	72 (32)	ns

*Test t. La méthode d'imputation LOCF ne prend en compte que les résultats recueillis après 6 mois minimum de suivi.

** Diminution d'au moins 2% du taux d'HbA1c ou d'au moins 40% du taux des triglycérides à jeun à M12

Résultats de l'analyse chez les adolescents (n=34)

Critères d'évaluation	Inclusion	M12	p*
Taux HbA1c en %, μ (ET)	9,6 (1,9)	7,1 (1,8)	< 0,0001
Triglycérides à jeun en mmol/L, μ (25th, 75th p.)	556 (254 ; 2727)	226 (107 ; 393)	< 0,0001
LDL mg/dL, μ (ET)	115 (56)	76 (25)	< 0,0001

*Test t. La méthode d'imputation LOCF ne prend en compte que les résultats recueillis après 6 mois minimum de suivi.

** Diminution d'au moins 2% du taux d'HbA1c ou d'au moins 40% du taux des triglycérides à jeun à M12

Les taux médians (25th, 75th percentile) des ALAT sont de 65 U/L (39, 102) à l'inclusion et de 29 U/L (23, 48) à 12 mois chez les adolescents et respectivement de 90 U/L (47, 225) et 67 U/L (39, 126) chez les enfants. Les taux médians des ASAT sont de 52 U/L (28, 69) à l'inclusion et de 22 U/L (17, 34) à 12 mois chez les adolescents et respectivement de 51 U/L (32, 99) à 40 U/L (24, 64) chez les enfants.

Quarante-cinq p. cent des patients recevaient un traitement par insuline à l'inclusion, 23% à un an de traitement. Le nombre moyen d'hypoglycémiant utilisés était de 1,0 (± 0,7) à l'inclusion et de 0,8 (± 0,7) à M12 ; le nombre moyen d'hypolipémiants utilisés était respectivement de 0,7 (± 0,9) et de 0,3 (± 0,5).

8.1.2 Etude descriptive FHA101

Une étude ouverte non comparative, réalisée entre mars 2009 et novembre 2016 dans 6 centres cliniques aux Etats-Unis a évalué l'effet d'un traitement par métréleptine chez des patients, âgés

⁹ Brown RJ, Meehan CA, Cochran E et al. Effects of metreleptin in Pediatric Patients With Lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:1511-9.

de plus de 5 ans, ayant un diagnostic clinique de lipodystrophie avec un diabète de type 2 ou une hypertriglycéridémie (Triglycérides à jeun > 200 mg/dl, 2,26 mmol/L). Un taux de leptine bas n'était pas requis pour l'inclusion dans l'étude. La posologie de métréleptine était de 0,02 mg/kg/j la première semaine de traitement, puis de 0,04 mg/kg/j (et jusqu'à 0,24 mg/kg/j par amendement). Les critères d'évaluation principaux étaient similaires à ceux de l'étude pivot.

► Effectif et caractéristiques des patients

Au total, 41 patients (9 LG, 32 PL) ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques et les traitements concomitants des patients sont détaillés dans les tableaux ci-dessous :

Caractéristiques des patients, N (%)	LG n=9	LP n=32
Sexe féminin	8	31
Age moyen (ET)	29,7 (18,37)	46,0 (11,43)
≥ 18 ans	6 (67)	32
≥ 12 ans < 18 ans	1	0
< 12 ans ≥ 6 ans	2	0
Type de lipodystrophie	2 LGC	29 LPF
BMI en kg/m ² , μ (ET)	22,6 (7,43)	30,9 (6,13)
HbA1c initial, μ (ET)	7,7 (1,99)	8,1 (1,77) n=29
HbA1c initial (≥ 6,5%)	6	27
Triglycérides à jeun, μ (ET)	19,9 (40,90) n=8	8,5 (12,37) n=29
Triglycérides à jeun (≥ 5,65 mmol/L)	3	7
HbA1c ≥ 6,5% et Triglyc. à jeun ≥ 5,65 mmol/L	3	6
Traitements concomitants, N	LG n=9	LP n=32
Antidiabétiques :	2	19
Insuline seule	0	5
Association insuline/hypoglycémiant oral	2	6
Hypoglycémiant oral seul	0	5
Hypolipémiants :	2	19
Statine	1	9
Fibrates	1	5
Autres	1	7

Les taux de leptine à l'inclusion n'ont été renseignés que pour 23 patients : 0,7 ng/ml chez les patients LG (n=3), 15,9 (± 11,11) ng/mL chez les patients LP (n=20) et 6,6 ng/mL (± 2,81) ng/ml dans le sous-groupe LP (n=7). Les antécédents médicaux n'ont été collectés que pour 27 des 42 patients inclus.

Vingt-quatre patients (n=24) ont arrêté prématurément le traitement avant la fin du suivi :

- 4/9 patients LG : décès (1), décision de l'investigateur (1), décision du patient (1), perdu de vue (1)
 - 20/32 patients LP : événement indésirable (3), décès (1), décision de l'investigateur (6), décision du patient (9), perdu de vue (1)
- Douze patients ont eu une violation de protocole majeure :
- 1/9 patients LG : interruption supérieure à 2 semaines rapportée après M12
 - 11/32 patients LP (34%) : interruption supérieure à 2 semaines rapportée dans les 12 premiers mois (6) après M12 (5).

La population analysée est celle des patients ayant reçu au moins une dose de traitement et pour

lesquels un des paramètres d'efficacité a été mesuré à l'inclusion et pour lesquels au moins une visite post-inclusion a été effectuée.

► Critères de jugement

Dans le groupe des patients LG, les variations des taux d'HbA1c rapportés pour 5 patients (-1,2 [-4,3 ; 2,0]) et des triglycérides à jeun rapportés pour 5 patients, (-26,9 [-124,1 ; 70,4]) n'ont pas été significatives. De même, dans le groupe des patients LP, (n=26) et le sous-groupe des patients LP partielle avec HbA1c \geq 6.5% et/ou Triglycérides à jeun \geq 5,65mmol/L (n=7), les variations des taux d'HbA1c et des triglycérides à jeun n'ont pas été significatives.

Les posologies des traitements concomitants antidiabétiques et hypolipémiants n'ont pas été modifiées ou ont été diminuées pendant les 12 mois de suivi chez 2 patients des 9 patients LG et 18 patients des 29 patients LP. Les variations glucido-lipidiques n'ont pas été significatives chez ces patients.

8.1.3 Analyse de survie¹⁰

L'objectif de cette analyse rétrospective est d'étudier une éventuelle différence de survie globale (l'évènement étant le décès) ou de délai d'apparition de nouvelles atteintes majeures d'organes entre deux groupes de patients atteints de lipodystrophie, un groupe « traitement » de patients traités par métréleptine et un groupe « contrôle » de patients issus d'une cohorte historique, et d'imputer causalement, si possible, cette différence au Myalepta.

Deux sources principales de données ont été utilisées pour cette analyse :

- les données de 112 patients traités par métréleptine recueillies¹¹ rétrospectivement dans le cadre de l'étude pivot 991265/20010769 et du suivi long terme de l'étude (NCT00025883). Cinq de ces patients avaient débuté le traitement après clôture de l'étude pivot ;
- les données issues d'une cohorte historique de 230 patients¹² atteints de lipodystrophie diagnostiquée avant le 1^{er} janvier 2015 (lipodystrophie localisée ou lipodystrophie liée au VIH exclus) suivis dans l'un des cinq centres de traitement des lipodystrophies situés dans trois pays (États-Unis, Turquie, Brésil) : les données ont été recueillies rétrospectivement, entre mars 2017 et mars 2018.

La technique d'appariement choisie pour balancer le groupe « contrôles » et le groupe « traitement » est la méthode de la distance de Mahalanobis.¹³ Les variables d'appariement retenues ont été le genre, l'âge à la date de début d'observation, le type de lipodystrophie, le nombre d'anomalies d'organes (cœur, foie ou reins), le fait que le patient ait ou non des antécédents de taux élevés d'HbA1c ($>$ 6,5%). Les données des patients de la cohorte historique ont été tronquées à gauche à chaque mois de la vie de chacun des patients afin de créer une base de « pseudo-patients » (environ 90 000) qui a servi pour l'appariement. A chaque patient apparié du groupe « contrôle » a été attribuée une date index d'observation. Cette date correspond au moment précis (au mois près) où le patient est le plus similaire à son homologue à la date d'instauration du traitement.

¹⁰ Analysis Group. Effect of Leptin Replacement Therapy on Survival and Disease Progression in Generalized and Partial Lipodystrophy - Technical Report, June 1st, 2018.

¹¹ Analysis Group. Morbidity and Mortality Outcomes in Patients with Lipodystrophy Receiving Leptin Replacement Therapy: A Longitudinal Medical Chart Review Study - Technical Report, June 1st, 2018.

¹² Analysis Group. Burden of Illness Associated with lipodystrophy in Leptin Replacement Therapy-Naïve Patients: A Longitudinal Medical Chart Review Study. Technical report, June 14, 2018.

¹³ Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Statistical science: a review journal of the Institute of Mathematical Statistics.* 2010;25(1):1.

Neuf patients dont les anomalies à l'inclusion n'étaient pas renseignées n'ont pas été inclus dans l'analyse (n=103). Quatre autres patients ayant une documentation incomplète à l'inclusion n'ont pas été exclus de l'analyse du fait d'un diagnostic ultérieur d'absence d'anomalie.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'analyse

Les patients inclus dans l'analyse avaient un âge moyen de 15 ans lors des premiers symptômes et de 26 ans à l'instauration du traitement (ou date d'observation) ; 16% d'entre eux étaient des hommes, 59% étaient atteints d'une lipodystrophie généralisée. Le taux d'HbA1c initial était supérieur ou égal à 6,5% chez 79% de ces patients.

Anomalies d'organes (% patients)	"Traitement" n=103	"Contrôle" n =103
Nombre initial d'anomalies d'organe (moy.)	2,1	2,0
Pancréatite (ATCD ou à l'inclusion)	40,8	11,7
Anomalie cardiaque	46,6	36,9
Anomalie hépatique	95,1	92,2
Anomalie rénale	67,0	70,9

Parmi les caractéristiques initiales retenues pour l'appariement, seul le pourcentage de patients avec atteintes pancréatiques est apparu significativement différent (au risque alpha de 5%) entre les deux groupes.

Le suivi médian des patients censurés vivants a été de 7,2 ans dans le groupe « traitement » et de 2,7 ans dans le groupe « contrôle ».

► Critères de jugement

Concernant la survie globale, le rapport des risques instantanés a été calculé à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox ajusté sur le recours au traitement, l'âge à l'instauration du traitement ou à la date index d'observation, le genre, le type de LD, la présence d'atteintes cardiaques ou rénales, le nombre d'atteintes initialement présentes et la présence d'une HbA1c élevée. Le hazard ratio (HR) calculé est de 0,281 [0,099 ; 0,799], p=0,017. Le pourcentage de mortalité de 50% n'ayant pas été atteint, la médiane de survie ne peut être calculée et l'impact sur la survie des patients ne peut être apprécié.

Concernant les délais d'apparition de nouvelles atteintes d'organes (anomalies cardiaque, rénale, hépatique ou taux d'HbA1c élevé), le modèle à risques proportionnels de Cox utilisé a été ajusté sur le recours au traitement, l'âge à l'instauration du traitement ou à la date index d'observation, le genre et le type de LD. Les HR calculés des risques de progression correspondant aux passages de 2 anomalies à 3 anomalies et de 3 anomalies à 4 anomalies sont respectivement de 0,463 [0,259 ; 0,825], p=0,009 et de 0,443 [0,235 ; 0,798], p=0,007. Le HR associé au passage d'une anomalie à une deuxième anomalie n'est pas significatif : 0,695 [0,213 ; 2,269], p=0,547.

08.2 Qualité de vie

Le dossier déposé ne comporte pas de données de qualité de vie.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues des études cliniques

Le profil de tolérance a été établi à partir des données des deux études cliniques ouvertes non comparatives ayant inclus des patients ayant l'une des 4 formes de LD : l'étude

(991265/20010769) initiées par le NIH (n=107) et l'étude FA 101 initiée par le laboratoire (n=41). Au total, 148 patients avaient reçu au moins une dose de métréleptine.

Cent-six patients de l'étude NIH ont reçu au moins 6 mois de traitement ; 93 patients (87%) ont été traités au moins un an ; 77 patients (72%) au moins 2 ans et 58 patients (54%) au moins 3 ans. Trente patients (28%), ont été traités plus de 6 ans par métréleptine et 13 patients (12%) plus de 10 ans. La durée d'exposition à la métréleptine moyenne est de 62,5 mois à la dose moyenne de 5 mg/jour dans le groupe LG et de 48 mois à la dose moyenne de 8,4 mg/jour dans le groupe LP. Au cours de l'étude FHA101, 35 sur 40 patients (88%) ont reçu au moins 6 mois de traitement ; 28 patients (70%) ont été traités plus de 1 an, 18 patients (45%) plus de 2 ans et 14 patients (35%) plus de 3 ans. Quatre patients (10%) ont été traités plus de 5 ans. La durée d'exposition à la métréleptine moyenne est de 62,5 mois à la dose moyenne de 5 mg/jour dans le groupe LG et de 48 mois à la dose moyenne de 8,4 mg/jour dans le groupe LP.

Des données de tolérance supplémentaires sont issues de 3 études réalisées chez des patients obèses (n=776) et deux études incluant des patients obèses ayant un diabète de type 2 (n=296). La durée d'exposition médiane à la métréleptine dans ces études a été de 12 semaines.

Au cours de l'étude NIH, 89% des patients ont présenté au moins un événement indésirable (n=59) dans le groupe LG, 85% dans le groupe LP (n=35). Six arrêts de traitement pour événement indésirable ont été rapportés, dont 5 dans le groupe LG. Des événements indésirables qualifiés de sévères sont survenus chez 44% et 39% des patients.

Les événements dont l'incidence a été supérieure à 10% sont les suivants : perte de poids (26%), douleurs abdominales (17%), hypoglycémie (15%), diminution de l'appétit (12%) et céphalées (12%) dans le groupe LG ; douleurs abdominales (15%), hypoglycémie (17%), et nausées (15%) dans le groupe LP. Les événements d'hypoglycémie rapportés chez 10 patients (15%) dans le groupe LG et 6 patients (19%) dans le sous-groupe LP ont été d'intensité faible à modérée ; ils ont été contrôlés par des mesures diététiques dans 75% des cas.

L'événement a été relié au traitement respectivement chez 48,5% et 19,5% des patients. Les événements indésirables reliés au traitement survenus chez plus d'un patient dans les groupes LG et LP et le sous-groupe LP de l'étude NIH sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	LG n=66	LP n=41	Sous-groupe LP n=31
Diminution du poids	15 (23%)	1 (2,4%)	1 (3%)
Moy.en kg (ET)	- 2,7 (5,21) n=39	-0,9 (3,78) n=30	
Hypoglycémie	8 (12%)	3 (7,3%)	3 (9,7%)
Diminution de l'appétit	4	0	0
Fatigue	4	3	3
Alopécie	4	2	2
Réaction au site d'injection	2	2	1
Ménorrhagie	2	0	0
Nausées	2	0	0

Données pédiatriques :

Vingt-sept événements indésirables ont été rapportés chez 22 patients dans l'étude NIH : diminution de l'appétit et/ou perte de poids (n=13); hypoglycémie (n=4); fatigue (n=3); anticorps neutralisants (n=2); alopécie (n=2); nausées (n=1); ménorragie (n=1); lymphome anaplasique à grandes cellules (n=1).

Au cours de l'étude FHA101, 78% des patients ont présenté au moins un événement indésirable (n=7) dans le groupe LG, 84% dans le groupe LP (n=32). Quatre arrêts de traitement pour événement indésirable ont été rapportés, dont 3 dans le groupe LP.

Les événements dont l'incidence a été supérieure à 10% sont les suivants : douleurs abdominales (2), hypoglycémie (2), infection respiratoire haute (2) et otite (2) dans le groupe LG ; hypoglycémie (11), infection respiratoire haute (6), infection urinaire (6), sinusite (5), douleurs abdominale (5), céphalées (4) vomissements (4), spasmes musculaires (6), vertiges (4), nausées (12) et réaction au site d'injection (7) dans le groupe LP. L'événement a été relié au traitement respectivement chez 6 et 22 patients.

Les événements indésirables reliés au traitement survenus chez plus d'un patient dans les groupes LG, LP et le sous-groupe LP de l'étude FHA101 sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	LG n=9	LP n=32	Sous-groupe LP n=7
Diminution du poids	1	1	0
Moy. en kg (ET)	- 2,9 (4,0) n= 3	-1,7 (3,5) n=22	
Hypoglycémie	2	8 (25%)	2
Spasme musculaire	0	2	0
Céphalée	0	3	1
Réaction au site d'injection	4	11 (34%)	3
Nausées	0	8 (25%)	2
Douleur abdominale	1	1	1

Des hypoglycémies ont été rapportées chez 2 patients (22%) du groupe LG et 3 patients (44%) du sous-groupe LP), dont 3 jugées graves et une reliée au traitement dans le groupe LP.

La moitié des réactions au site d'injection rapportées sont survenues au cours du premier mois de traitement.

Événements qualifiés de graves

Au cours de l'étude NIH, l'événement indésirable a été qualifié de grave chez 34,8% patients du groupe LG et chez 24,4% des patients du groupe LP. Trois patients ont rapporté un événement grave relié au traitement dans le groupe LG : hypertension (1); détresse respiratoire (1); lymphome anaplasique à grandes cellules (1). Dans l'étude FHA101, l'événement indésirable a été qualifié de grave respectivement chez 6 et 10 patients (relié au traitement dans 1 cas).

Décès

Six décès sont survenus et ont été considérés comme non reliés au traitement : 4 patients NIH (3 LG, 1 LP); 2 patients FHA101 (1 LG, 1 LP). Aucun n'a été considéré comme étant lié au traitement eu égard aux comorbidités associés.

Réaction d'hypersensibilité

Au cours de l'étude NIH, 18 patients ont rapporté un événement d'hypersensibilité ; Pour 3 patients, l'événement a été qualifié de grave : dyspnée chez un patient asthmatique, arrêt cardiaque chez un patient avec pancréatite, choc septique ; 5 patients du sous-groupe LP ont rapporté un événement d'hypersensibilité.

Au cours de l'étude FHA101, 2 patients du groupe LG ont rapporté un événement d'hypersensibilité (urticaire, qualifié de grave ; dyspnée/érythème) non reliés au traitement ; 3 patients dans le sous-groupe LP (malaise, hypotension, urticaire au site d'injection).

Néoplasie

Au moins une néoplasie a été observée chez 17 patients, dont 7 ont été considérés comme étant graves. Parmi les cas de tumeurs malignes rapportés, un cas de lymphome anaplasique à grandes cellules a été considéré comme relié au traitement. Deux cas de lymphomes à cellules T non reliés au traitement eu égard aux comorbidités associées ont été rapportés.

Aucune imputabilité n'a été clairement établie avec le médicament ; les investigations restent en cours.

Troubles hépatiques

Au cours de l'étude NIH, 10 des 66 patients du groupe LG et 2 des 31 patients du sous-groupe LP ont rapporté un événement hépatique ; la majorité d'entre eux ont été reliés aux troubles hépatiques pré-existants ; 5 événements qualifiés de graves dont un décès par encéphalopathie hépatique ont été rapportés dans le groupe LG.

Au cours de l'étude FHA101, 2 patients du groupe LG et 1 patient du sous-groupe LP ont rapporté des événements hépatiques, qualifiés de graves pour les patients du groupe LG ; un cas a été relié au traitement.

Evénements de nature auto-immune

Des événements autoimmuns sont survenus chez 7 patients LG de l'étude NIH (hépatite, glomérulonéphrite membranoproliférative et glomérulosclérose segmentaire focale, thyroïdite), non graves et non reliés au traitement.

Infections graves

Au cours de l'étude NIH, 7 des 66 patients LG développent une infection sévère, 2 des 31 patients du sous-groupe LP (sepsis, pneumonie, ostéomyélite, cellulite).

Dans l'étude FHA101, 3 patients développent une infection sévère (gastroentérite, cellulite, colite, infection du tractus urinaire).

Ces événements ont été considérés comme non reliés au traitement et n'ont pas entraîné l'arrêt de celui-ci.

Pancréatite

Au cours de l'étude NIH, 3 patients LG et 2 patients LP ont eu une pancréatite ou une récurrence de pancréatite, considérées comme non reliées au traitement par l'investigateur ; 4 de ces événements ont été qualifiés de graves dont un décès.

Au cours de l'étude FHA101, 3 événements de pancréatites graves non reliés au traitement ont été rapportés chez un patient LG.

Evénements immunologiques

Chez 50 patients NIH et 24 patients FHA101, la présence d'anticorps anti métreléptine a été recherchée. Parmi eux, 43 (86%) et 22 patients (91,7%) avaient développé des anticorps anti-métreléptine ; ils étaient neutralisants chez 7 (14%) et 3 patients (12,5%), respectivement.

8.3.2 Rapports périodiques de tolérance - PSUR/PBRER

▸ Etudes cliniques

Au 24 janvier 2018, le nombre de sujets exposés à la métreléptine est estimé à 2 550 sujets (depuis le 1er mai 1996) : programme de développement dans les lipodystrophies (148 patients), études initiées par l'investigateur en cours (387), programmes d'accès élargi (208), registre Measure (29), programme de développement dans l'obésité (1 778).

▸ Données post-commercialisation (USA et Japon)

MYALEPTA est commercialisé depuis mars 2013 au Japon et depuis février 2014 aux Etats-Unis. Au 24 janvier 2018, 173 patients ont été exposés au produit commercialisé dont 151 patients aux Etats-Unis ; 70% des patients sont âgés de 18 ans et plus et 70% sont des femmes.

▸ Données sur les risques identifiés et les risques potentiels

Au 24 janvier 2018, 780 cas d'événements indésirables (EI) ont été notifiés auprès du laboratoire : 714 notifications spontanées dont 190 EI graves ; 66 EI graves parmi les études post-commercialisation et autres sources.

Réaction d'hypersensibilité

60 cas déclarés ont rapporté 87 événements indésirables : spontanés (35), littérature (3), autres sources (22). Un cas grave avec deux réactions anaphylactiques et un cas fatal considéré comme non relié au traitement ont été rapportés.

Pancréatite aiguë

70 cas déclarés ont rapporté 101 événements indésirables liés à une pancréatite dont 20 pancréatites, 3 récurrences de pancréatites et 6 pancréatites aiguës. L'arrêt ou la non-observance ont été potentiellement associés à la survenue d'une pancréatite dans 3 cas.

Hypoglycémie

Dix-huit notifications spontanées d'hypoglycémie dont 2 crises d'épilepsie et une perte de connaissance et 9 cas issus d'études post-commercialisation.

L'utilisation concomitante d'insuline a été rapportée dans 9 cas.

Suite à une infection post-opératoire, une patiente avec antécédents coronariens est décédée d'un accident cérébral.

Lymphome

Un cas de lymphome à cellules T a été rapporté en post-commercialisation, sans précision.

Perte d'efficacité due à une activité neutralisante

Au total, 38 cas ont été rapportés en post-commercialisation : notifications spontanées (24), littérature (2), autres sources (12 dont 2 issus d'études).

Sept cas d'anticorps neutralisants positifs ont été rapportés. Une perte d'efficacité a été associée pour 6 patients.

Erreurs médicamenteuses

Parmi 16 cas d'erreurs médicamenteuses rapportés, 5 cas ont été possiblement reliés à l'utilisation du produit (erreur de dosage, de préparation ou d'administration).

8.3.3 RCP

Figurant parmi les effets indésirables :

- très fréquents : hypoglycémie jugée liée au traitement (14%), perte de poids (17%)
- fréquents : baisse de l'appétit, céphalée, douleurs abdominales, nausées, alopecie, ménorragie, fatigue, réaction au point d'injection, anticorps neutralisants

8.3.4 Plan de gestion des risques - 29 mai 2018

La commercialisation de MYALEPTA sera accompagnée de mesures de minimisation des risques, d'un suivi de pharmacovigilance mis en place par l'ANSM et d'un programme d'études décrit au paragraphe 8.4.

Risques identifiés importants

- Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire et rash généralisé)
- Pancréatite aiguë associée avec l'arrêt de traitement par métréleptine
- Hypoglycémie avec l'utilisation concomitante d'insuline et autres antidiabétiques
- Erreurs médicamenteuses

Risques potentiels importants

- Lymphome
- Infections sévères et graves secondaires aux anticorps neutralisants
- Grossesse non désirée
- Perte d'efficacité, potentiellement due aux anticorps neutralisants

Informations manquantes

- Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes
- Utilisation chez la personne âgée

- Effet de la métréleptine sur le développement du SNC
- Effet de la métréleptine sur le métabolisme osseux
- Effet de l'augmentation des taux de LH au-dessus des valeurs normales dans la population pédiatrique

08.4 Données d'utilisation

Dans le cadre d'ATU nominatives, 35 patients ont été traités en France par métréleptine pour une lipodystrophie généralisée ou une lipodystrophie partielle depuis 2003. Quatre d'entre eux ont été mis sous traitement depuis le rapport périodique d'ATU daté de juillet 2018. Une interruption des ATU nominatives a eu lieu entre 2014 et 2017 du fait des changements d'exploitants.

Les 22 patients dont le traitement par métréleptine avait été instauré entre 2003 et 2014 ont été pressentis par Aegerion en juillet 2018 pour être inclus dans une étude rétrospective sur 12 mois. Dix-neuf patients avaient débuté le traitement par métréleptine dans le cadre d'une ATU nominative octroyée en mars 2009. Trois patients avaient débuté le traitement dans le cadre de l'étude NIH aux Etats-Unis.

A l'inclusion dans l'étude, un patient a refusé de signer le consentement et deux patients étaient décédés.

Parmi les 19 patients inclus, 8 patients avaient arrêté définitivement leur traitement. Les raisons d'arrêt étaient les suivantes :

- retrait de consentement ou non observance : 3 patients
- perdu de vue : 1 patient
- après réévaluation et optimisation du traitement des troubles métaboliques en 2017, la métréleptine n'était plus indiquée pour 4 patients.

Cinq patients ont arrêté temporairement le traitement en 2017 au moment de la réévaluation du traitement de leurs troubles métaboliques.

L'âge moyen des 19 patients à l'instauration du traitement (14 femmes) est de 33 ans (10 à 70 ans). La durée moyenne de traitement a été de 6,3 ans ($\pm 2,8$). A l'inclusion, les complications les plus fréquentes étaient la stéatose hépatique (15), l'hépatomégalie (14), les atteintes cardiaques (9), les atteintes rénales (6). Polyphagie et/ou hyperphagie étaient présentes chez 5 sur 7 patients LG et 4 sur 12 patients LP.

Sept patients ont une lipodystrophie généralisée congénitale (5) ou acquise (2) ; 12 patients ont une LD partielle familiale. Une mutation était identifiée pour 16 patients.

L'évolution des paramètres biologiques des désordres métaboliques à 12 mois n'est renseignée que pour 5 des 7 patients LDG : A l'inclusion, HbA1c 9,8% ($\pm 2,2$), Triglycérides 880,5 mg/dL ($\pm 617,9$) ; à 12 mois, HbA1c 7,1% ($\pm 1,3$), Triglycérides 407,2 mg/dL ($\pm 362,4$). L'évolution a été renseignée pour les 12 patients LDP : A l'inclusion, HbA1c 8,7% ($\pm 1,7$), Triglycérides 484,5 mg/dL ($\pm 395,3$) ; à 12 mois, HbA1c 8% ($\pm 1,4$), Triglycérides 352,4 mg/dL ($\pm 358,8$).

L'optimisation initiale du traitement des troubles métaboliques, les concentrations sériques initiales de leptine, les traitements concomitants et la consommation calorique des patients ne sont pas renseignés.

Une étude descriptive¹⁴ réalisée à l'hôpital Saint-Antoine AP-HP a évalué sur 12 mois l'évolution de l'insulino-sécrétion chez 16 de ces patients, âgés de plus de 16 ans, ayant une lipodystrophie génétiquement déterminée.

¹⁴ Vazier C, Gaurier JF, Vigouroux C. Research letter. One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabeteslinkedtogeneticlipodystrophicsyndromes. Diabetes, Obesity and metabolism 2016;18:693-7.

La métréleptine a été auto-administrée par injection sous-cutanée quotidienne à la dose initiale de 0,02 mg/kg puis de 0,08 mg/kg à M1 en association au traitement qui restait stable pendant 6 semaines. Ces traitements étaient adaptés tous les 3 mois.

L'âge moyen des patients (14 femmes) est de 39 ans (\pm 4 ans). Le taux sérique moyen de leptine est bas : $2,7 \pm 0,5$ ng/ml. La majorité des patients ont une lipodystrophie partielle familiale (11 patients) ; la lipodystrophie est généralisée et congénitale chez 5 patients.

L'évolution des paramètres biologiques et cliniques mesurés est résumée dans le tableau ci-dessous :

Critères d'évaluation	Valeur initiale	Valeur à M12	p
BMI moyen, kg/m ²	23,9 (0,7)	22,6 (0,6)	0,003
Tissu adipeux abdominal total, cm ² (TDM)	195,9 (29,3)	144,0 (24,4)	0,03
Tissu adipeux abdominal sous cutané, cm ² (TDM)	73,7 (13,6)	49,4 (11,8)	0,06
Consommation calorique journalière, kcal/j	1970 (108,1)	1717 (112,8)	0,03
Taux HbA1c moyen en % (ET)	8,5 (0,4)	7,5 (0,3)	0,005
Triglycérides à jeun moyen en mmol/L (ET)	4,6 (0,9)	3,4 (0,9)	0,03
ASAT, UI/L (ET)	47,8 (8,5)	32,4 (2,9)	0,03
ALAT, UI/L (ET)	70,9 (17,2)	49,4 (6,9)	0,3
Classes d'antidiabétiques par patient, n (ET)	2,2 (0,28)	1,6 (0,26)	0,008

Quatorze patients ont été considérés comme étant répondeurs au traitement par métréleptine (diminution d'au moins 0,5% du taux d'HbA1c ou taux d'HbA1c stable avec diminution d'au moins 50% de la posologie de l'insuline ou de l'antidiabétique oral ou arrêt d'un antidiabétique, à M12). Chez un de ces patients, le taux d'HbA1c avait été amélioré et les glitazones¹⁵ avaient été arrêtées mais les posologies d'insuline et de metformine avaient été augmentées.

Parmi les neuf patients initialement traités par insuline, trois patients ont arrêté l'insuline à M12. Neuf des 16 patients étaient traités par des fibrates au cours de l'étude. Parmi les 6 patients traités par une statine, deux patients ont arrêté ce traitement.

Le dernier rapport d'ATU daté du 17 juillet 2018 (23/11/2017 - 22/05/2018) mentionne les données de 19 patients sur 35 ATU, inclus dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique (octroyé en novembre 2016) après discussion de l'indication au sein du réseau PRISIS et pour lesquels au moins un formulaire a été recueilli :

- neuf patients ayant débuté le traitement entre 2003 et 2014, dont 9 ont reçu de la métréleptine depuis au moins 3 ans. Pour 3 de ces patients, le traitement, arrêté temporairement en 2017 pour réévaluation du traitement antidiabétique, a été repris entre 3 et 7 mois après l'arrêt du fait d'aggravation des paramètres biologiques;
- dix patients ont débuté le traitement en 2017.

L'âge moyen des 19 patients (13 femmes) est de 30 ans (7 à 70 ans) ; 3 patients ont moins de 18 ans. Le BMI moyen chez ces patients est de 20,5 kg/m².

La majorité des patients (15 des 19 patients) ont une lipodystrophie congénitale; 3 patients ont une LD de type inconnu ; une mutation est identifiée pour 13 patients. La lipodystrophie est généralisée chez 11 patients ; l'étendue reste inconnue pour 1 patient. Les concentrations en leptine ne sont renseignées que pour 13 patients (sur un formulaire de suivi pour 3 patients). La moyenne est de 5 ng/ml (min. 0,8 ; max. 19,2).

L'examen clinique et les paramètres biologiques des désordres métaboliques avant instauration du traitement (taux de leptine, troubles métaboliques et paramètres biologiques) ne sont mentionnés que pour 14 de ces patients ; 4 d'entre eux avaient débuté le traitement entre 2003 et 2014 :

¹⁵ Les glitazones n'ont plus d'AMM en France depuis 2011.

HbA1c 8,28% (\pm 2,02), Triglycérides 12,5 mmol/L (\pm 17,77). L'évolution de ces paramètres n'est renseignée que pour trop peu de patients pour être mentionnée.

08.5 Résumé & discussion

► Efficacité

Les données d'efficacité de la métréleptine s'appuient essentiellement sur les résultats d'une étude ouverte non comparative. Cette étude a évalué les effets de la métréleptine sur les taux d'HbA1c et de triglycérides après 12 mois de traitement chez des patients ayant un diagnostic clinique de lipodystrophie et au moins l'une des 3 anomalies suivantes : diabète de type 2, hyperinsulinémie à jeun $>$ 30 μ U/ml ou triglycérides à jeun $>$ 2,26 mmol/L. A l'inclusion, les patients avaient un taux de leptine bas dont le seuil a fait l'objet de plusieurs amendements.

Réalisée entre 2009 et 2014, cette étude a inclus 107 patients ayant majoritairement des lipodystrophies d'origine génétique, généralisées (LG) ou partielles (LP) : 66 patients (âge moyen 18 ans) avaient une LG, dont 68% une LG congénitale ; 41 patients (âge moyen 34 ans) avaient une LP, dont 85% une LP familiale. A l'inclusion, 80% des patients du groupe LG et 90% des patients du groupe LP recevaient un antidiabétique, parmi lesquels respectivement 59% et 47% recevaient de l'insuline ; 52% des patients du groupe LG et 83% du groupe LP recevaient un hypolipémiant.

Les résultats ont été analysés selon le type de lipodystrophie (LG ou LP).

La moyenne des variations des taux d'HbA1c à 12 mois de traitement (co-critère de jugement principal) a été de -2,2%, IC 95% [-2,7 ; -1,6] dans le groupe LG et de -0,6%, IC 95% [-1,0 ; -0,2] dans le groupe LP. La moyenne des variations relatives des taux de triglycérides à 12 mois (co-critère de jugement principal) a été de -32,1% [-51,0 ; -13,2] dans le groupe LG et de -20,8% [-37,1 ; -4,6] dans le groupe LP après exclusion d'un patient pour valeur aberrante à M12.

Chez les patients ayant une lipodystrophie généralisée (LG congénitale ou LG acquise), ces résultats restent statistiquement significatifs dans la population des patients pour lesquels les posologies des traitements concomitants par hypoglycémiant ou par hypolipémiant n'ont pas été augmentées au cours de l'étude.

Dans un sous-groupe de patients LP défini a posteriori en fonction de la sévérité des paramètres glucido-lipidiques initiaux (taux de triglycérides \geq 5,65 mmol/L et/ou taux d'HbA1c \geq 6,5%), la moyenne des variations des taux d'HbA1c à 12 mois de traitement a été de -0,9% [-1,4 ; -0,4] ; la moyenne des variations relatives des taux de triglycérides a été de -37,4%, [-49,6 ; -25,2].

Les pourcentages de répondeurs (diminution \geq 2% de l'HbA1c ou diminution \geq 40% des triglycérides à 12 mois) ont été de 66% [52,6 ; 77,9] dans le groupe LG et de 43% [24,5 ; 62,8] dans le sous-groupe LP.

Les données d'ATU nominatives, recueillies essentiellement chez des patients ayant une lipodystrophie génétiquement déterminée et des taux sériques de leptine très bas ($2,7 \pm 0,5$ ng/mL) ont montré des résultats favorables sur les taux d'HbA1c, de triglycérides et de transaminases hépatiques après 12 mois de traitement.

Concernant l'analyse de survie, les éléments présentés ci-dessous nous amènent à considérer cette analyse comme une analyse exploratoire de l'effet d'un traitement par MYALEPTA sur la mortalité ou la progression de la maladie :

- Rappelons que les méthodes d'appariements utilisées pour ce type d'analyse sont supposées rétablir la comparabilité initiale des deux groupes de patients et présupposent l'absence de biais de sélection sur des variables de confusion pertinentes non identifiées ou inobservées.
- La méthode des « pseudo-patients » utilisée dans l'analyse, qui implique que des patients du groupe « contrôle » soient potentiellement appariés plusieurs fois avec des patients traités différents, est susceptible de rompre l'hypothèse d'indépendance des observations.

- Le nombre de patients constituant le groupe contrôle pour l'analyse des délais d'apparition d'anomalies d'organes reste flou ; par ailleurs, le suivi des patients n'ayant potentiellement pas été le même dans le cadre de l'étude pivot et celui de la cohorte historique, un biais de classement ne peut être exclu pour ce critère de jugement.
- Le choix de ne pas avoir utilisé les mêmes données de suivi selon le critère de jugement a pu potentiellement être source de violation de l'hypothèse fondamentale d'une analyse de survie en modifiant la définition de la date d'origine entre les deux groupes.
- L'examen de la comparabilité des patients à l'inclusion montre une répartition très différente de l'atteinte pancréatique ; cette variable aurait dû être retenue comme variable d'ajustement dans le modèle d'analyse. Par ailleurs, la colinéarité entre les variables d'ajustement choisies pour l'analyse de la survie globale (présence d'atteintes rénale ou cardiaque et nombre d'atteintes d'organes) susceptible de rendre les estimations biaisées, est une erreur de modélisation. De plus, un modèle de Cox avec variables dépendantes du temps aurait probablement été plus approprié dans un contexte de suivis d'atteintes d'organes, non comparables au cours du temps.
- Enfin, la gestion des données manquantes restent à préciser ; le taux d'attrition au cours de l'étude pivot, avec un pourcentage d'arrêts prématurés de traitement de 36% à 12 mois et le pourcentage de patients censurés (perdus de vue ou arrêts du suivi) de la cohorte historique sont loin d'être négligeables. Ces données manquantes limitent fortement la valeur informative des données recueillies et sont susceptibles de biaiser l'interprétation des résultats de cette analyse de survie qui se révèle être de faible niveau de preuve.

► Tolérance

Parmi les événements indésirables fréquemment rapportés au cours des études cliniques, citons : l'hypoglycémie, la perte de poids, les réactions au site d'injection, l'apparition d'anticorps neutralisants. Les événements indésirables graves comprenaient des douleurs abdominales, une pancréatite, des infections et une détérioration de la fonction hépatique.

Certains événements indésirables présentent un intérêt particulier en raison de leur association possible avec le traitement par métréleptine de par la nature du produit et des troubles métaboliques préexistants, à savoir les réactions d'hypersensibilité, les hypoglycémies, les néoplasmes (en particulier les lymphomes à cellules T), les pancréatites aiguës, les réactions au site d'injection, les troubles auto-immuns et les infections graves.

Parmi les événements d'hypersensibilité rapportés, seuls deux événements sont survenus simultanément avec un statut immunogène positif aux anticorps anti-métréleptine.

La métréleptine diminue la résistance à l'insuline, augmente le risque d'événements d'hypoglycémie et peut ainsi nécessiter un ajustement des antidiabétiques. Les événements d'hypoglycémie généralement rapportés étaient de gravité légère. La majorité des événements ont été contrôlés par des moyens alimentaires et ne nécessitaient aucun ajustement des traitements hypoglycémifiants.

Trois cas de lymphome à cellules T ont été notés au cours des deux études dans la LD, dont deux étaient plus susceptibles d'être liés à des comorbidités qu'au traitement. Il est à noter qu'aucun lymphome à cellules T n'a été signalé dans les études comparatives dans l'obésité.

L'effet de la leptine (et par conséquent de la métréleptine) sur la croissance tumorale reste inconnu.

L'interruption soudaine du traitement par métréleptine pourrait provoquer des phénomènes de rebond se traduisant par de graves crises de pancréatite.

La métréleptine s'est révélée immunogène. Des analyses d'anticorps avaient été effectuées chez 74 des 148 patients des deux études : 88% des patients testés étaient positifs pour l'anticorps anti-métréleptine (ADA) ; près de 14% des patients testés ont développé des anticorps neutralisants (NAb). L'analyse des échantillons disponibles à l'aide d'un dosage plus sensible demandé par la FDA a révélé des pourcentages de patients positifs à l'ADA et aux anticorps NAb respectivement de 96% et 37% (n=102). Parmi les 38 patients positifs à l'ADA, 34 événements infectieux survenus chez 16 patients ont été temporellement associés à la présence d'anticorps NAb : 12 de ces événements, survenus chez 5 patients ont été considérés comme étant graves.

Des investigations restent en cours pour savoir s'il existe une réaction causale entre la formation d'anticorps NAb et la survenue d'infections graves et si ces anticorps peuvent avoir un impact sur l'efficacité du traitement en neutralisant la métréleptine injectée.

► Discussion

Parmi les incertitudes et limitations concernant les données d'efficacité et de tolérance du produit, il faut mentionner le fait qu'elles sont issues d'études non contrôlées, ce qui fragilise l'interprétation des résultats obtenus.

L'efficacité de la supplémentation en leptine sur l'évolution des paramètres glucido-lipidiques observés dans l'étude pivot est difficile à quantifier :

- l'effet de la métréleptine sur les critères d'efficacité évalués (HbA1c et triglycérides) est susceptible d'avoir été impacté par les modifications des traitements concomitants par hypoglycémiant et hypolipémiant effectués au cours du suivi des patients ; pour plus de 75% des patients LG et plus de 80% des patients LP, le traitement hypoglycémiant ou bien hypolipémiant a été augmenté au cours des 12 premiers mois de suivi ; une contribution de ces traitements à l'effet observé et à son maintien ne peut être exclue.
- on peut noter qu'il n'a pas été prévu au protocole de période d'optimisation des traitements hypoglycémiant et hypolipémiant standards. Or, les troubles métaboliques de certains patients LP peuvent être contrôlés de manière adéquate par un régime alimentaire et des traitements hypoglycémiant et hypolipémiant optimisés. Notons que chez les patients LP ayant une leptine endogène résiduelle, un risque de réaction croisée avec des anticorps neutralisants (NAb) ne peut être écarté.
- le pourcentage de données manquantes est important; plus de 35% des patients de l'étude pivot ont arrêté prématurément le traitement avant la fin des 12 premiers mois de suivi.
- chez les patients du groupe LG dont les taux de leptine endogène sont négligeables, voire inexistantes, les diminutions observées des taux d'HbA1c et de triglycérides à 12 mois ont été cliniquement pertinentes. On peut noter l'arrêt du traitement par insuline chez 28% des patients qui étaient sous insuline à l'inclusion (11/39 patients).
- la pertinence clinique des résultats observés dans le groupe LP, constitué principalement de patients ayant une LPF (85%), est discutable. Des résultats plus favorables ont été observés dans un sous-groupe de patients LP défini, a posteriori, en fonction de la sévérité des anomalies métaboliques.

Eu égard au pourcentage d'arrêts de traitement dès 2 ans de suivi et aux données manquantes, notamment concernant l'évolution des traitements concomitants par hypoglycémiant et hypolipémiant, l'évolution de la prise en charge à long terme des patients sous métréleptine reste à évaluer. Dans l'étude pivot, près de 50% des patients ont arrêté le traitement à 3 ans.

On peut regretter que le déficit en leptine n'ait pas été un facteur déterminant pour analyser l'efficacité de la métréleptine dans la population traitée, en particulier chez les patients LP, en sachant que ce taux diffère en fonction du genre. Les concentrations sériques permettant de définir ce déficit et de discuter de l'indication du traitement substitutif n'ont pas été précisées. Or, MYALEPTA est indiqué dans le traitement des complications associées à ce déficit.

Les modalités d'adaptation posologique reposent sur la réponse clinique et la tolérance au traitement. Les critères de réponse minimale au traitement définie comme au moins 0,5 % de réduction de l'HbA1c et/ou 25 % de réduction des besoins en insuline, et/ou 15 % de réduction des triglycérides, après 6 mois de traitement, semblent peu restrictifs.

Les données d'efficacité et de tolérance de MYALEPTA suggèrent une efficacité du traitement à 12 mois, en termes de réduction du taux d'HbA1c et du taux de triglycérides. Un impact sur la mortalité, la progression de la maladie ou la qualité de vie des patients n'est à ce jour pas

démonstré. MYALEPTA est cependant susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert.

08.6 Programme d'études

L'AMM octroyée est une AMM sous circonstances exceptionnelles ; elle est conditionnée à la réalisation par le demandeur des obligations suivantes :

- mise en place d'un registre incluant l'ensemble des patients LG et LP traités par Myalepta afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du produit : Protocole à soumettre dans les 6 mois suivant la décision européenne - rapports annuels
- réalisation d'une étude clinique évaluant l'efficacité de Myalepta chez des patients ayant une LP familiale ou acquise, insuffisamment contrôlés sur le plan métabolique après optimisation de leur traitement : projet de protocole à soumettre 3 mois après la notification de la décision européenne - rapport d'étude final à soumettre en 2022
- réalisation d'une analyse d'immunogénicité mesurée à l'aide de tests validés sur des échantillons issus des études déjà réalisées, des études prévues dans la LP et le plan d'investigation pédiatrique et du registre mis en place afin de répondre aux risques potentiels en matière de tolérance et de manque d'efficacité liés à la formation d'anticorps neutralisants : Protocole à soumettre dans les 3 mois - rapport d'étude à soumettre en 2020, 2022 et 2024 (rapport final).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE¹⁶

L'indication de MYALEPTA sera documentée par un dosage initial de la leptinémie, des éléments diagnostiques et évolutifs, la présence de comorbidités associées.

MYALEPTA est une option de traitement pour traiter les complications métaboliques de patients atteints de lipodystrophie généralisée avec un déficit en leptine.

Dans l'attente de la confirmation ou de l'infirmité du présent avis après réévaluation du produit, notamment sur la base des résultats de l'étude demandée par l'EMA, la Commission considère que MYALEPTA est une option de traitement pour traiter les complications métaboliques de patients atteints de lipodystrophie partielle avec un déficit en leptine.

Un consensus d'experts¹⁷ précise que les effets d'un traitement par métréleptine sur la progression de la maladie et/ou le taux de mortalité chez les patients ayant une lipodystrophie n'ont pas encore été établis.

Le résumé des caractéristiques du produit et le PGR doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

¹⁶ Stears A, Hames C. Diagnosis and management of lipodystrophy: a practical update. Clin. Lipidol. (2014) 9(2), 235–259.

¹⁷ Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2016;12(101):4500-11.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Lipodystrophie généralisée

- ▶ Les lipodystrophies sont souvent associées à des anomalies métaboliques sévères (hypertriglycéridémie, insulino-résistance) responsables de complications aiguës et/ou chroniques notamment pancréatiques, hépatiques et cardio-vasculaires parfois précoces affectant la qualité de vie et pouvant menacer le pronostic vital des patients.
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique des anomalies glucido-lipidiques associées aux lipodystrophies avec déficit en leptine.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de MYALEPTA est important après un an de suivi chez les patients atteints de lipodystrophie généralisée. Il reste à préciser à plus long terme. La Commission souligne que l'interprétation des résultats d'efficacité et de tolérance est fragilisée par les données qui sont issues d'études ouvertes non comparatives.
- ▶ Il n'existe pas d'autre traitement spécifiquement indiqué dans les syndromes lipodystrophiques.
- ▶ MYALEPTA est une option de traitement dans la lipodystrophie généralisée avec un déficit en leptine.
 - ▶ Intérêt de santé publique
Tenant compte de :
 - la rareté des lipodystrophies,
 - la gravité de ces maladies pouvant menacer le pronostic vital des patients,
 - une réponse partielle au besoin médical identifié,
 - l'absence de démonstration d'une amélioration du parcours de soins et ou de vie du patient (réduction de mortalité ou de la progression de la maladie), amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins,MYALEPTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MYALEPTA est important, en complément d'un régime alimentaire, dans la lipodystrophie généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) confirmée, avec un déficit en leptine, chez les adultes ou enfants âgés de 2 ans et plus.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients atteints de lipodystrophie généralisée avec un déficit avéré en leptine, aux posologies de l'AMM.

10.1.2 Lipodystrophie partielle

- ▶ Les lipodystrophies sont souvent associées à des anomalies métaboliques sévères (hypertriglycéridémie, insulino-résistance) responsables de complications aiguës et/ou chroniques notamment pancréatiques, hépatiques et cardio-vasculaires parfois précoces affectant la qualité de vie et pouvant menacer le pronostic vital des patients.
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique des anomalies glucido-lipidiques associées aux lipodystrophies avec déficit en leptine.

- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de MYALEPTA reste à préciser après un an de suivi chez les patients atteints de lipodystrophie partielle avec un déficit en leptine. La Commission souligne que l'interprétation des résultats d'efficacité et de tolérance est fragilisée par les données qui sont issues d'études ouvertes non comparatives.
 - ▶ Il n'existe pas d'autre traitement spécifiquement indiqué dans les syndromes lipodystrophiques.
 - ▶ MYALEPTA est un traitement de deuxième intention, si son efficacité est confirmée, dans la lipodystrophie partielle avec un déficit en leptine.
 - ▶ Intérêt de santé publique
 - Tenant compte de :
 - la rareté des lipodystrophies,
 - la gravité de ces maladies pouvant menacer le pronostic vital des patients,
 - l'absence de démonstration d'une amélioration du parcours de soins et ou de vie du patient (réduction de mortalité ou de la progression de la maladie), amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins,
- MYALEPTA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu est important, en complément d'un régime alimentaire dans la lipodystrophie partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons) confirmée, avec un déficit en leptine, chez les adultes ou enfants âgés de 12 ans et plus et chez lesquels les traitements standards n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant. Dans cette indication, la Commission conditionne le maintien du SMR à la réévaluation de MYALEPTA qu'elle effectuera notamment sur la base des résultats de l'étude clinique demandée par l'EMA, tenant compte en particulier des données d'épargne d'utilisation des traitements concomitants par hypoglycémifiants et hypolipémiants (rapport final attendu pour 2022).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients atteints de lipodystrophie partielle avec un déficit avéré en leptine, aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

▶ **Lipodystrophie généralisée**

Compte-tenu :

- de la pertinence clinique des résultats d'efficacité de MYALEPTA observés sur les paramètres glucido-lipidiques (HbA1c et triglycérides) à 12 mois chez ces patients, dans une étude clinique non comparative ayant inclus 107 patients dont 66 patients atteints de lipodystrophie généralisée,
- des données de l'analyse de survie réalisée ne permettant pas de conclure à un effet de ce médicament sur la mortalité ou la morbidité,
- du besoin médical important dans cette maladie,

la Commission considère que MYALEPTA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints de lipodystrophie généralisée.

▶ **Lipodystrophie partielle**

Compte-tenu :

- de la pertinence clinique discutable des résultats d'efficacité de MYALEPTA observés sur les paramètres glucido-lipidiques (HbA1c et triglycérides) à 12 mois chez ces patients, dans une étude clinique non comparative ayant inclus 107 patients dont 41 patients atteints de lipodystrophie partielle,

- des données de l'analyse de survie réalisée ne permettant pas de conclure à un effet de ce médicament sur la mortalité ou la morbidité,
 - du besoin médical important dans cette maladie,
- la Commission considère que MYALEPTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints de lipodystrophie partielle.

010.3 Population cible

Selon le rapport d'évaluation de l'EMA, la prévalence de la lipodystrophie généralisée (congénitale ou acquise) est comprise entre 1 et 15 cas/million, la prévalence de la lipodystrophie partielle (familiale ou acquise) entre 2 et 30 cas/million. La prévalence de la population représentée par les LP ayant des anomalies métaboliques sévères serait estimée à moins de 3 cas/million. Dans les cahiers d'Orphanet de juin 2018, la prévalence en Europe des 4 types majeurs de LD (LGA, LGC, LPA, LPF) confondus est estimée à 35 cas/million.

D'après les recherches de données publiées par Chiquette et al¹⁸ réalisées entre 2012 et 2014, la prévalence des lipodystrophies (code diagnostique ICD-9-CM), patients porteurs du VIH exclus, issue des bases de données Electronic Medical Record (Quintiles, IMS LifeLink, General Electric Healthcare, et Humedica EMR), est estimée entre 1,3 et 4,7 cas/million. Selon une analyse Quintiles, la prévalence de la LD est estimée à 3,07 cas/million, IC 95% [2,30-4,02] : 0,23 cas/million, IC 95% [0,06-0,59] et 2,84 cas/million, IC 95% [2,10-3,75] respectivement pour les LD généralisées et les LD partielles.

D'après les publications issues des bases de données PubMed et EMBASE (1946-2012), la prévalence en Europe des 4 types majeurs de LD (LGA, LGC, LPA, LPF) est estimée à 2,63 cas/million (0,96 and 1,67 cases/million respectivement pour LG et LP).

Selon ces estimations, la population des patients ayant une lipodystrophie (hors patients porteurs du VIH) pourrait représenter entre 100 et 200 patients en France.

On peut noter que cette population est plus large que la population correspondant à l'indication de MYALEPTA et qu'elle est bien supérieure au nombre de patients traités dans le cadre des ATU nominatives octroyées pour le produit depuis 2009.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Un dosage plus faible, plus adapté aux posologies pédiatriques serait utile.

Le conditionnement de MYALEPTA n'est pas adapté à l'auto-administration du produit en ville. Le laboratoire s'engage à fournir séparément et gratuitement, dans le cadre du PGR, un kit comprenant les seringues, aiguilles et tampons d'alcool appropriés à la reconstitution et à l'administration du produit.

Le conditionnement du solvant (eau pour préparation injectable) adapté à la préparation de cette forme injectable n'étant pas remboursable en ville, le laboratoire s'engage également à fournir gratuitement le solvant nécessaire à la reconstitution et l'auto-administration du produit.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Considérant la spécificité des lipodystrophies et de la stratégie thérapeutique dans ces maladies, la Commission recommande :

- que l'indication soit validée et régulièrement réévaluée au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire du Centre de Référence Maladies Rares PRISIS,

¹⁸ Chiquette E et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 2017;10:375-83.

- que la prescription du médicament soit réalisée au moins une fois par an par le Centre de Référence ou l'un des Centres de Compétence Maladies Rares PRISIS,
- qu'un dosage de la leptine sérique soit réalisé avant l'instauration du traitement,
- que les anticorps anti-métréleptine (neutralisants et non neutralisants) puissent être recherchés, selon la préconisation du prescripteur.

► **Demandes de données**

La Commission souhaite disposer des résultats de l'étude demandée par l'EMA évaluant l'efficacité de MYALEPTA chez des patients ayant une lipodystrophie partielle familiale ou acquise, insuffisamment contrôlée sur le plan métabolique après optimisation de leur traitement, dès qu'ils seront disponibles, et particulièrement des données d'utilisation des traitements concomitants par hypoglycémifiants et hypolipémiants (rapport final attendu pour 2022).