

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MYALEPTA (métréleptine), analogue recombinant de la leptine humaine



Intérêt clinique important en complément d'un régime alimentaire, dans la lipodystrophie généralisée congénitale ou acquise, avec un déficit en leptine, chez les patients ≥ 2 ans et progrès thérapeutique mineur dans leur prise en charge.



Intérêt clinique important en complément d'un régime alimentaire dans la lipodystrophie partielle familiale ou acquise, avec un déficit en leptine, chez les patients ≥ 12 ans chez lesquels les traitements standards n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant, mais sans avantage clinique démontré dans leur prise en charge.

L'essentiel

- MYALEPTA a l'AMM 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 patients ≥ 2 ans; avec une LD partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons) confirmée chez les patients ≥ 12 ans chez lesquels les traitements standard n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant.
- Les données d'efficacité et de tolérance sont issues d'études non contrôlées. L'efficacité de la supplémentation en leptine sur l'évolution des paramètres glucido-lipidiques observés dans l'étude pivot est difficile à quantifier du fait notamment de modifications des traitements concomitants par hypoglycémifiants et hypolipémiants et des données manquantes.
- Dans le groupe des patients ayant une lipodystrophie généralisée (LG), dont les taux de leptine endogène sont négligeables, les diminutions observées des taux d'HbA1c et de triglycérides à 12 mois ont été cliniquement pertinentes. La pertinence clinique des résultats observés dans le groupe des patients ayant une lipodystrophie partielle (LP) est discutable. L'évolution de la prise en charge à long terme des patients sous métréleptine reste à évaluer.
- Les concentrations sériques permettant de définir le déficit en leptine et de discuter de l'indication du traitement substitutif n'ont pas été précisées.

Stratégie thérapeutique

- 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.
- Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
L'indication de MYALEPTA sera documentée par un dosage initial de la leptinémie, des éléments diagnostiques et évolutifs et la présence de comorbidités associées.
MYALEPTA est une option de traitement pour traiter les complications métaboliques de patients ayant un déficit en leptine atteints de lipodystrophie généralisée. Chez les patients ayant un déficit en leptine atteints de lipodystrophie partielle, MYALEPTA est une option de traitement dans l'attente d'une réévaluation du produit, notamment sur la base des résultats de l'étude demandée par l'EMA.

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.

Données cliniques

- Une étude ouverte non comparative 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 µU/ml ou triglycérides à jeun > 2,26 mmol/L. A l'inclusion, les patients avaient un taux de leptine bas. Elle a inclus 107 patients : 66 patients (âge moyen 18 ans) avaient une LG (68% une LG congénitale) ; 41 patients (âge moyen 34 ans) avaient une LP (85% une LP familiale). A l'inclusion, 80% des patients du groupe LG et 90% des patients du groupe LP recevaient un antidiabétique ; 52% des patients du groupe LG et 83% du groupe LP recevaient un hypolipémiant. La moyenne des variations des taux d'HbA1c à 12 mois de traitement 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 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 un an). Chez les patients ayant une LG, 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.
- Certains événements indésirables ont été particulièrement remarqués : 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. La métréleptine s'est révélée immunogène. 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.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière
- Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie, diabétologie et nutrition

Considérant la spécificité des lipodystrophies et de la stratégie thérapeutique dans ces maladies, il est recommandé :

- 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 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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MYALEPTA est important dans ses indications.
- Dans la lipodystrophie partielle, le maintien du service médical rendu est conditionné à la réévaluation de MYALEPTA, 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 hypoglycémiant et hypolipémiant (rapport final attendu pour 2022).
- MYALEPTA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints de lipodystrophie généralisée.
- MYALEPTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints de lipodystrophie partielle.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 27 février 2019 (CT-17457) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »