

Metreleptine 11.3 mg, poudre pour solution injectable

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Résumé du rapport périodique N°4 (rapport final)
Période couverte par le rapport : 23/05/2018 au 30/06/2019
Période cumulée : 23/11/2016 au 30/06/2019

Version 3.0 du 29/11/2019

Cellule ATU ICTA
11 rue du Bocage
21121 Fontaine-les-Dijon
France

Aegerion Pharmaceuticals
235 Avenue Le Jour se lève
92100 Boulogne Billancourt
France

Metreleptine (Myalepta[®]) est un analogue recombinant de la leptine humaine, une hormone naturelle principalement sécrétée par les cellules adipeuses. Metreleptine est utilisé avec un régime alimentaire approprié pour traiter des complications liées à un taux de leptine insuffisant chez les patients atteints de lipodystrophie. La métréleptine reproduit les effets physiologiques de la leptine en se liant et en activant le récepteur de la leptine humaine ObR, qui appartient à la famille des cytokines de classe I et qui émet des signaux sur la voie de transduction JAK/STAT.

En France, Metreleptine est disponible depuis 2009 dans le cadre d'une ATU nominative accordée par l'Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Depuis le 23 novembre 2016, un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT), a été mis en place afin de préciser les modalités d'utilisation de Metreleptine et de surveillance des patients. Le 5 juillet 2018, une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM et a été mise en place le 1^{er} octobre 2018 avec la mise à disposition d'un nouveau conditionnement contenant 30 flacons de 10mg, sous le nom de Myalepta[®].

Le 30 juillet 2018, le produit a obtenu une AMM Européenne sous conditions exceptionnelles dans l'indication suivante :

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 Bernardinelli-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 standards n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant.

Ce quatrième et dernier rapport périodique rédigé dans le cadre de l'ATU protocolisée (nominative et cohorte) décrit les données des patients recueillies entre le 23 novembre 2016, date de mise en place du PUT et le 30 juin 2019, date de fin de l'ATU.

Depuis le 23 novembre 2016, 33 patients ont été inclus dans le programme d'ATU protocolisée dans 8 centres hospitaliers :

- 20 patients inclus sous ATU nominative ont été switchés dans l'ATU de cohorte
- 8 patients ont été inclus directement en ATU de cohorte
- 5 patients ont été inclus seulement dans l'ATU nominative.

Dans le cadre de ce programme d'ATU protocolisée, 32 patients ont été traités et exposés et 1 patient n'a pas été traité et n'a pas reçu le produit. Au moment de la mise en place du PUT, 9 patients étaient déjà traités par Metreleptine depuis au moins 3 ans.

- **Données recueillies sur les fiches de demandes d'accès**
 - Données démographiques et cliniques à l'inclusion

Parmi les 33 patients inclus, 8 étaient de sexe masculin et 25 de sexe féminin, l'âge moyen était de $31,9 \pm 18,4$ ans, allant de 6 à 70 ans. 19 patients (65,5%) avaient un stade pubertaire adulte.

Les patients présentaient une lipodystrophie diagnostiquée en moyenne depuis $11,79 \pm 7,66$ années.

Parmi les 33 patients, 27 présentaient une lipodystrophie congénitale, 2 présentaient une forme acquise généralisée dont 1 avec présence d'anticorps anti-adipocytes et pour 4 patients, le type de lipodystrophie n'a pas été précisé par le médecin.

La lipodystrophie était généralisée chez 19 patients, partielle chez 12 patients et inconnue pour 2 patients.

Concernant le sous-type de lipodystrophie, 11 patients présentaient un syndrome de Dunnigan, 9 un syndrome de Berardinelli-Seip, 1 patient présentait un syndrome de Lawrence et 8 un autre sous-type de lipodystrophie.

Des mutations ont été identifiées pour 24 patients : une mutation LMNA a été identifiée chez 12 patients, une mutation BSCL2 chez 5 patients, une mutation AGPAT-2 chez 3 patients et une mutation PPAR γ chez 2 patients.

Concernant les antécédents des patients, les médecins ont reporté des antécédents de diabète ou d'insulino-résistance pour 16 patients, de troubles hépatiques pour 10 patients, de dyslipidémie pour 8 patients et de pancréatite aiguë pour 5 patients.

○ Données liées au traitement par Metreleptine

Parmi les 28 patients ayant des données pré-traitement, la concentration de leptine était disponible pour 19 patients, avec une concentration médiane de 4,70 ng/mL.

Les 28 patients présentaient au moins un trouble métabolique lié à la lipodystrophie :

- 25 patients présentaient un diabète, dont 12 avec des complications et tous étaient traités par des antidiabétiques
- 24 patients présentaient une stéatose hépatique, dont un seul était traité
- 23 patients avaient une hypertriglycéridémie, dont 12 étaient traités par des traitements hypolipémifiants
- 13 patients présentaient une hypertension artérielle traitée.

Les médecins ont également rapporté :

- une hépatomégalie chez 20 patients
- un impact de la maladie sur la qualité de vie chez 19 patients,
- un acanthosis nigricans chez 13 patients,
- des anomalies cardiaques chez 10 patients,
- une splénomégalie chez 10 patients,
- des douleurs musculo-squelettiques et/ou articulaires chez 8 patients,
- une hyperphagie chez 8 patients,
- des signes progéroïdes chez 6 patients,
- une asthénie majeure chez 6 patients.

Concernant les données biologiques, le taux moyen d'HbA1c avant traitement était de $8,5 \pm 2,3$ % (avec un minimum de 5,4 % et un maximum de 14,5 %) et la glycémie à jeun était en moyenne de $9,34 \pm 4,78$ mM/L (avec un minimum de 1,40 et un maximum de 19,00 mM/L).

Le taux de triglycérides moyen était de $8,68 \pm 13,71$ mM/L (valeurs allant de 0,95 à 65,20 mM/L). Le taux de cholestérol total moyen était de $4,59 \pm 1,04$ mM/L, le taux de LDL-cholestérol moyen était de $2,75 \pm 1,29$ mM/L et le taux de HDL-cholestérol moyen était de $0,90 \pm 0,35$ mM/L.

Concernant la fonction hépatique avant traitement, le taux moyen d'ALAT était de 69 ± 75 UI, le taux moyen d'ASAT de 40 ± 26 UI et le taux moyen de gamma-GT de 60 ± 45 UI.

Enfin, en ce qui concerne la fonction rénale, le taux de créatinine moyen était de $75,99 \pm 129,84 \mu\text{M/L}$ (avec une valeur minimale de 6,4 et maximale de $700 \mu\text{M/L}$) et le débit de filtration glomérulaire moyen était de $163,36 \pm 177,90 \text{ mL/min}$ (avec une valeur minimale de 5 et maximale de 929 mL/min). Parmi ces patients, un patient avait une insuffisance rénale dialysée avec un débit de filtration glomérulaire de 5 mL/min et un taux de créatinine de $700 \mu\text{M/L}$. Un autre patient avait une valeur de créatinine à $9 \mu\text{M/L}$ (en raison d'une myopathie) et un débit de filtration glomérulaire de 929 mL/min . Le taux d'albuminurie moyen était de $206,27 \pm 568,21 \text{ mg/mL}$ (avec des valeurs allant de 0,01 à $2500,00 \text{ mg/mL}$).

- Traitement par Metreleptine

Les 9 patients déjà traités par Metreleptine avant la mise en place du PUT recevaient une dose journalière de Metreleptine conforme aux recommandations du RCP.

Pour les patients n'ayant jamais été traités, la posologie envisagée de Metreleptine était également conforme aux recommandations.

Aucun patient ne présentait d'allergie connue ou d'hypersensibilité à la Metreleptine ni de contre-indications à l'initiation ou la poursuite du traitement.

- **Données recueillies au cours du suivi (sous traitement par Metreleptine)**

Des données de suivi ont été rapportées pour 24 patients, obtenues par le biais d'une fiche de suivi et/ou par le biais de la fiche de demande d'accès quand elle comportait des données correspondant à des données post-traitement.

Compte tenu de la très grande disparité des temps de suivi (allant de 3 mois à plus de 15 ans), les données de suivi ont été analysées selon 4 sous-groupes : [0-6mois],]6-12 mois],]12-24 mois] et > à 24 mois.

- Signes cliniques de lipodystrophie :

Les données recueillies au-delà de 24 mois de suivi chez 10 patients montrent une amélioration des signes cliniques de lipodystrophie comme l'hépatomégalie, l'acanthosis nigricans et l'impact sur la qualité de vie comparativement à ce qui avait été rapporté par les médecins avant traitement. Par ailleurs, sur les 10 patients évalués, les médecins n'ont rapporté aucun signe d'hyperphagie, de signes progéroïdes ni d'asthénie majeure.

- Données biologiques :

L'évolution des données biologiques a été analysée pour les deux principaux paramètres biologiques qui sont l'hémoglobine glyquée et les triglycérides.

Selon le temps auquel l'évaluation est faite après traitement, 55,7 à 87,5% des patients présentent une diminution d'au moins 1% de l'hémoglobine glyquée et 37,5 à 55,6% des patients présentent une diminution d'au moins 25% du taux de triglycérides par rapport aux valeurs avant traitement.

- Données concernant le traitement par Metreleptine :

Parmi les 24 patients pour lesquels on dispose de données de suivi, 7 patients ont fait l'objet d'au moins une modification du traitement correspondant à un changement de dose pour 4 patients et à un arrêt temporaire pour 3 patients.

Deux patients ont arrêté définitivement le traitement par Metreleptine dont un pour manque d'efficacité et un pour décès suite à un choc septique pour lequel le médecin ne s'est pas prononcé sur la relation causale avec le traitement.

- **Données de pharmacovigilance**

Pendant la période couverte par ce rapport, du 23 mai 2018 au 30 juin 2019, 14 nouveaux cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 8 cas graves et 1 cas fatal correspondant à 11 patients. Sur la totalité de la période de l'ATU protocolisée, 17 cas ont été rapportés dont 9 cas graves et 1 cas fatal, correspondant à 12 patients.

Le cas d'issue fatale rapporte le décès d'un patient d'âge inconnu suite à un choc septique. Le patient était traité par metreleptine depuis environ 8 ans dont la dernière administration a été réalisée le 15 septembre 2018 (poids et indication non précisés). Le décès est survenu 3 jours plus tard. Aucune information concernant la présence d'anticorps neutralisants anti-metreleptine n'est disponible pour ce patient. La survenue d'infections sévères est rapportée dans le PGR comme un risque potentiel important.

Les effets indésirables rapportés des 8 cas graves sont : choc septique (n=1), syndrome de désadaptation psychomotrice (n=1), insulino-résistance (n=1), élévation des ALAT (n=3), élévation des ASAT (n=1), augmentation de l'hémoglobine glycosylée (n=1).

Quelle que soit la période, les effets indésirables les plus fréquents étaient le manque d'efficacité et l'augmentation des transaminases, principalement des ALAT. Cependant, dans de nombreux cas, il a été rapporté d'autres événements concomitants, notamment d'ordre biologique. Des informations de suivi ont été demandées mais les demandes sont souvent restées sans réponse.

- L'effet indésirable «manque d'efficacité» a été rapporté chez 5 patients pendant la période couverte par ce rapport et pendant la période totale. Parmi ces 5 patients, la présence d'anticorps neutralisants anti-metreleptine a été confirmée chez seulement 1 patient. Chez 2 patients, le résultat du test était négatif et pour 2 patients l'information n'était pas disponible. Chez 4 patients le critère ayant conduit au diagnostic « manque d'efficacité » était une insuffisance d'efficacité métabolique notamment vis-à-vis du diabète et de l'hypertriglycéridémie. Chez 2 de ces patients, le traitement par metreleptine a été arrêté et chez 1 patient, la dose de metreleptine a été augmentée.
- L'effet indésirable «augmentation des transaminases» a été rapporté chez 4 patients pendant la période couverte par ce rapport et pendant la période totale. Chez tous les patients, les augmentations étaient modérées avec des valeurs d'ALAT et d'ASAT restant inférieures à 2 fois la valeur normale supérieure (considérée à une valeur moyenne de 35 UI/L). Chez 2 de ces patients, la dose de metreleptine a été augmentée, les médecins ayant rapporté un manque d'efficacité en parallèle.

Cinq cas ont entraîné une modification de traitement par metreleptine suite à un effet indésirable, à savoir une augmentation de dose pour 3 patients et un arrêt de traitement pour 2 patients.

Metreleptine présente un rapport bénéfice-risque toujours favorable pour le traitement des patients atteints de lipodystrophie. Les informations de pharmacovigilance recueillies au cours de la totalité de la période n'entraînent aucune modification des documents de référence sur la sécurité du produit. Aegerion, via son Comité de Surveillance de la tolérance, continue à surveiller le rapport bénéfice-risque du produit et à analyser toute nouvelle information de pharmacovigilance quelle que soit la source.