

Информация о предлагаемом к включению заболевании



Синдромы липодистрофии (E88.1) представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний, характеризующихся полной или частичной потерей подкожной жировой клетчатки, а также ее неправильным перераспределением.

Как и ожирение, эти заболевания сопровождаются различными метаболическими нарушениями: инсулинорезистентностью и сахарным диабетом, жировым гепатозом и стеатогепатитом, дислипидемией, артериальной гипертензией. Специфический сахарный диабет, развивающийся при липодистрофиях в результате нарушения адипогенеза и, как следствие, липидного и углеводного обмена, называют липоатрофическим диабетом.



Заболеваемость

1:10 000 000

Распространенность

1:1 000 000

В РФ выявлено 14 детей



Заболевание входит в

Перечень редких

(орфанных) заболеваний

МЗ РФ (31.05.2021)



ОРФА:98305-98307

ОМIM: 151660 615238 608600

613877 604367 269700 606721

608594 612526 613327 ...



Исходы ГоГХ без патогенетической терапии



Средняя продолжительность жизни у пациентов с различными формами ЛД

врожденная генерализованная липодистрофия –	12,5 лет (0,4 – 46,0)
приобретенной генерализованная липодистрофия –	32,2 года (4,0 – 82,0)
семейная парциальная липодистрофия –	27,8 лет (1,0 – 77,0)
приобретенная парциальная липодистрофия –	22,7 года (12,0 – 44,0)

Основные причины смерти

- осложнения рецидивирующих острых панкреатитов (вследствие высокого уровня триглицеридов крови)
- сердечно-сосудистые заболевания в молодом возрасте (последствия раннего атеросклероза)
- сердечная недостаточность (кардиомиопатия)
- почечная недостаточность
- исходы заболевания печени (цирроз печени, печеночная недостаточность)
- осложнения сахарного диабета
- респираторные инфекции

Формы липодистрофии

Наследственные липодистрофии:

Врожденная генерализованная липодистрофия (синдром Берардинелли-Сейпа);

Семейная парциальная липодистрофия (синдром Даннигана, синдром Кобберлинга)

Прогероидные синдромы, ассоциированные с генерализованной или парциальной липодистрофией (в т.ч. атипичная прогерия, мандибуло-акральная дистрофия, синдром Вернера (прогерия взрослых) и др.)


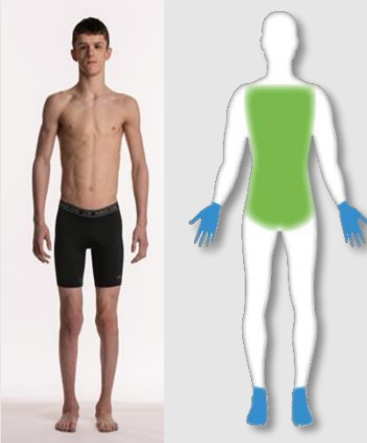
Приобретённые липодистрофии*:

Приобретенная генерализованная липодистрофия (синдром Лоуренса);



Приобретенная парциальная липодистрофия (синдром Барракера-Симонса)

**Природа приобретенных липодистрофий, вероятнее всего, аутоиммунная (панникулит). Однако, в последние годы выявлена связь данных синдромов с мутациями с отдельных генах (например, LMNB2 при ППЛ).*

Генерализованная липодистрофия (ГЛ)

Тип	Врожденный ГЛ (ВГЛ) (синдром Берардинелли-Сейпа)	Приобретенный ГЛ (АГЛ) (синдром Лоуренса)
Распределение жировой ткани	 <p>Потеря жира</p> <p>Вер-на потеря ЖК</p> <p>Возм. Потеря ЖК</p>	 <p>Потеря жира</p> <p>Вер-на потеря ЖК</p> <p>Возм. Потеря ЖК</p>
Средний возраст начала заболевания	0.3 года	5 лет
Соотношение между мужчинами и женщинами	1:1–2	1:3
Ключевые характеристики	Почти полное отсутствие жировой ткани, ранняя манифестация	Аналогично, но с прогрессирующей потерей жира (более поздний возраст начала заболевания) и отсутствием семейного анамнеза (связанного с аутоиммунными заболеваниями)

Генерализованная липодистрофия (ГЛ)

Тип	Семейная ПЛ (СПЛ) (тип Dunnigan или тип Köbberling)	Приобретенная ПЛ (ППЛ) (синдром Barraquer-Simons)
Распределение жировой ткани	 <p>Потеря жира</p> <p>Вер-на потеря ЖК</p> <p>Возможна потеря ЖК</p> <p>Жир сохранен</p>	 <p>Потеря жира</p> <p>Вер-на потеря ЖК</p> <p>Возможна потеря ЖК</p> <p>Жир сохранен</p>
Средний возраст начала заболевания	9.9 лет	8.2 года
Соотношение между мужчинами и женщинами	1:4–5	1:4
Ключевые характеристики	<p>Регионарная потеря жировой ткани, обычно в возрасте полового созревания. Компенсаторные избытки часты, могут напоминать ожирение или Синдром Кушинга</p>	<p>Постепенная потеря жировой ткани от головы вниз, накопление жира вокруг бедер, ягодиц, ног</p>

Информация о предлагаемом к включению заболевании. Влияние на качество жизни



- 1. Выраженная слабость**
- 2. Боль**
- 3. Неконтролируемый голод**
- 4. Гиперфагия**
- 5. Психологический дискомфорт, связанный с проявлениями заболевания**
- 6. Значимое снижение HRQoL**

*Chiquette et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2017;10 375–383

Методы диагностики липодистрофий



Основной метод:

- секвенирование по Сэнгеру отдельных генов-кандидатов, секвенирование нового поколения (NGS)

Дополнительные лабораторные и инструментальные методы:

- Клинические и инструментальные методы диагностики: оценка количества и распределения жировой ткани с помощью калиперометрии, импедансометрии, денситометрии Total body, МРТ, УЗИ органов брюшной полости, эластография печени
- Лабораторная диагностика: определение уровня лептина, липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП-хс, ЛПВП-хс) натощак в сыворотке крови, глюкозы натощак в плазме крови, гликированного гемоглобина, пероральный глюкозотолерантный тест, гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест

Патогенетическое лечение липодистрофии



Международное непатентованное наименование	МЕТРЕЛЕПТИН
Торговое наименование	Майалепта/Myalepta®
Лекарственная форма	порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций, флаконы содержат 11,3 мг, 5,8 мг и 3 мг активного вещества
Регистрация в ЕС и США	FDA - 2014 г. EMA – 2018 г.
Наличие воспроизведенных препаратов	Нет
Номер регистрационного удостоверения	Не зарегистрирован в РФ
Показания к применению	<p>Показан в качестве заместительной терапии для лечения осложнений дефицита лептина у пациентов:</p> <ul style="list-style-type: none">• с наследственной генерализованной липодистрофией или приобретенной генерализованной липодистрофией у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше• с наследственной парциальной липодистрофией или приобретенной парциальной липодистрофией, у взрослых и детей с 12 лет, у которых симптоматическое лечение не позволило достичь адекватного метаболического контроля (нормализации уровня триглицеридов в крови, адекватного контроля липоатрофического сахарного диабета)

Патогенетическое лечение липодистрофии



Лекарственная форма:

- порошок (лиофилизат) для приготовления раствора для инъекций
- флаконы содержат 11,3 мг, 5,8 мг и 3 мг активного вещества

Режим терапии метрелиптином:

Этап лечения	Мужчины и женщины, вес до 40 кг	Мужчины вес > 40 кг	Женщины вес > 40 кг
Стартовая доза	0,06 мг/кг	2,5 мг	5 мг
Коррекция дозы	шаг 0,02 мг/кг	шаг 1,25-2,5 мг	шаг 1,25-2,5 мг

Продолжительность терапии:

- Пожизненно

Сведения об эффективности терапии ломитапидом ГоГХ



	Характеристики пациентов	Возраст	Количество пациентов	Результаты эффективности терапии
Исследование NCT00025883 12 недель, 2/4 фаза (14 лет в рамках 4 фазы)	107 пациентов с генерализованной (66) и парциальной (41) липодистрофией	2+ лет	107	1) Пациенты с генерализованной ЛД. Снижение уровня HbA1c по истечении 12 месяцев терапии на 2,2 процентных пункта и уровня триглицеридов на 3,0 ммоль/л (-32,1%). 2) Пациенты с парциальной ЛД. Значимое снижение HbA1c (-0,6%), ТГ натощак (-20,8%), ФПГ (-1,2 ммоль/л) и объема печени (-13,4%) по истечении 12 месяцев терапии. В подгруппе пациентов с исходным уровнем HbA1c $\geq 6,5\%$ или TGs $\geq 5,65$ ммоль/л наблюдалось значительное ($p < 0,05$) снижение HbA1c (-0,9%), TGs натощак (-37,4%), FPG (-1,9 ммоль/л) и объема печени (-12,4%).
Исследование NCT00677313 12 месяцев, 3 фаза	9 пациентов с генерализованной и 32 – с парциальной липодистрофией	2+ лет	41	1) Снижение уровня гликированного гемоглобина на 0,88%, уровня глюкозы натощак на 42 мг/дл, триглицеридов на 119,8 мг/дл. Повышения уровня трансаминаз не отмечено.
Исследование Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience	9 пациентов (7 с семейной генерализованной ЛД, 1 с атипичным прогероидным синдромом, 1 с семейной парциальной ЛД)	2+ лет	9	1) снижение уровня HbA1c по истечении 6 месяцев терапии на 3,3 процентных пункта и уровня триглицеридов на 76%.

Сведения о безопасности терапии ломитапидом ГоГХ



В целом препарат переносился хорошо.

Наиболее распространенные нежелательные реакции при генерализованной липодистрофии:

Гипогликемия (15%), снижение массы тела (26%).

Реже 10% отмечались: снижение аппетита, боли в животе, тошнота, головная боль, выпадение волос, длительные болезненные менструации, усталость, покраснение и зуд в области инъекции, формирование антител к метрелептину, что может повышать риск тяжелых инфекций и снижать эффективность лечения в целом.

При парциальной липодистрофии:

Боль в животе (14,6%), гипогликемия (17,1%), тошнота (14,6%), утомляемость (7,3%), алопеция (7,3%), артралгии (7,3%), боли в конечностях (7,3), снижение веса (4,9%).

Критерии назначения метрелептина



- Критерий наличия диагноза генерализованной липодистрофии - на основании осмотра пациента, оценки количества и распределения подкожно-жировой клетчатки, метаболического статуса. Диагноз “врожденной генерализованной липодистрофии” подтверждается наличием мутаций в генах AGPAT2, BSCL2, CAV1, PTRF (CAVIN1), PPARG, PCYT1A, а прогероидных синдромов, ассоциированных с генерализованной липодистрофией, наличием мутаций в генах ZMPSTE24, LMNA, POLD1, SPRTN, BANF1, FBN1, однако отсутствие мутации в генах-кандидатах не исключает клинического диагноза, так как причинный ген может быть еще не описан.
- Критерий наличия диагноза парциальной липодистрофии - на основании осмотра пациента, оценки количества и распределения подкожно-жировой клетчатки, метаболического статуса В СОЧЕТАНИИ С
 - Критерием повышения уровня триглицеридов **> 1,7 ммоль/л И/ИЛИ**
 - Критерием недостижения индивидуальных целевых показателей контроля сахарного диабета (уровень гликированного гемоглобина **> 6,5%** и/или показателей самоконтроля **> 6,5 ммоль/л**)
- Диагноз “семейной парциальной липодистрофии” подтверждается наличием мутаций в генах LMNA, PPARG, PLIN1, CIDEC, LIPE, ADRA2A, PCYT1A, AKT2 или, в случае отсутствия мутаций в генах-кандидатах – типичным фенотипом и/или семейным анамнезом заболевания. Диагноз прогероидных синдромов, ассоциированных с парциальной липодистрофией, подтверждается наличием мутаций в генах LMNA, WRN, KCNJ6, CAV1, PIK3R1. Однако отсутствие мутации в генах-кандидатах не исключает клинического диагноза, так как причинный ген может быть еще не описан.

Критерии эффективности терапии метрелептином у детей с липодистрофией



Клинически значимые критерии эффективности лекарственной терапии у пациентов:

1. снижение уровня гликированного гемоглобина не менее, чем на 0,5% (за год терапии),
2. и/или триглицеридов не менее, чем на 20% от исходного уровня (за год терапии),
3. и/или объема печени по данным УЗИ не менее, чем на 10% от исходного уровня (за год терапии).

Минимальная длительность терапии для оценки эффективности:

- 6 месяцев

Информация о липодистрофии у детей в Российской Федерации (2021 г.)



- **11 детей** до 18 лет с генетически подтвержденным диагнозом и наличием критериев назначения терапии
- Препарат метрелептин не зарегистрирован в России, регистрация планируется в 2022 г.
- Обоснованное решение о необходимости терапии метрелептином каждому пациенту принимается индивидуально на основании решения врачебной комиссии и/или Консилиумом врачей

Средняя стоимость лечения метрелептином одного ребенка составляет:

- 365 флаконов в год (5,6 мг) – **36 000 000** рублей (без НДС).

Общая стоимость терапии метрелептином 11 детей в год составляет:

- **396 000 000** рублей в год