

**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS  
PARECER TÉCNICO**

**METRELEPTINA/ LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA**

**PROCESSO:** 1044020-15.2019.4.01.3400

**1. PACIENTE:**

**1.1. Nome:** DFL

**1.2. Demanda:** Trata-se de judicialização da medicação Metreleptina (Myalept) para o tratamento de Síndrome de Berardinelli-Seip.

**1.2. Demanda:** Solicita-se ao NATJUS-TJDFT as respostas aos quesitos descritos abaixo sobre as excepcionalidades definidas pelo STF no RE 657.718 para fornecimento pelo Estado de medicamentos não registrados na ANVISA:

1. Há pedido de registro do medicamento MYALEPT (METRELEPTIN) no Brasil?
2. Trata-se de medicamento órfão para a doença SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP?
3. Há registro do medicamento em renomadas agências de regulação no exterior?
4. Há substituto terapêutico com registro no Brasil?

As respostas aos quesitos encontram-se após as breves considerações sobre a doença avaliada nesta nota técnica, com relação às características da doença, os tratamentos disponíveis e as evidências científicas que suportam os tratamentos.

**2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:**

**2.1. Tipo da Tecnologia:** medicamento

**2.2. Princípio Ativo:** Metreleptina

**2.3. Registro na ANVISA?** Não.

**2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS?** Não.

**2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS:** sinvastatina, metformina, fibratos.

**2.6. Existe genérico ou similar:** Não.

**2.7. CUSTO DA TECNOLOGIA (DF):**

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço de fábrica	PMVG*	PMVC**

\*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

\*\*PMVC: Preço Máximo de Venda ao Consumidor

## **2.8. Fonte de custo da tecnologia:**

## **2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

### **2.9.1. Sobre a Lipodistrofia generalizada:**

As síndromes lipodistróficas são grupos heterogêneos de doenças adquiridas ou congênitas, caracterizadas pela ausência completa ou parcial de tecido adiposo (lipoatrofia). Em algumas dessas doenças, há também acumulação de gordura em outras regiões do corpo. A extensão da perda de gordura correlaciona-se com a gravidade das anormalidades metabólicas.

A **lipodistrofia generalizada congênita (LGC)** é um defeito congênito (herdado), com ocorrência mais frequente em casos de consanguinidade. Os pacientes com essa doença têm quase completa ausência de tecido adiposo na maioria das áreas cutâneas, incluindo abdome e tórax, enquanto que em outras áreas, como região orbital, boca e língua, há presença de quantidades normais de gordura.

A **lipodistrofia generalizada congênita** (também chamada **lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip**) é uma condição rara (prevalência de aproximadamente 1:10.000.000 nascidos vivos), caracterizada por uma falta quase total de tecido adiposo no corpo. A ausência de tecido adiposo leva ao armazenamento de gordura em outras partes do corpo, como no fígado e nos músculos, o que causa sérios problemas de saúde.

Os sinais e sintomas da lipodistrofia generalizada congênita são geralmente aparentes desde o nascimento ou a primeira infância. Uma das características mais comuns é a resistência à insulina, uma condição na qual os tecidos do corpo são incapazes de reconhecer a insulina, um hormônio que normalmente ajuda a regular os níveis de açúcar no sangue. A resistência à insulina pode evoluir para diabetes mellitus. A maioria dos indivíduos afetados também possui altos níveis de triglicérides circulando na corrente sanguínea (hipertrigliceridemia), o que pode levar ao desenvolvimento de pequenos depósitos amarelos de gordura sob a pele, denominados xantomas eruptivos e inflamação do pâncreas (pancreatite). Além disso, a lipodistrofia generalizada congênita causa um acúmulo anormal de gorduras no fígado (esteatose hepática), o que pode resultar em aumento do fígado (hepatomegalia) e insuficiência hepática. Alguns indivíduos afetados desenvolvem uma forma de doença cardíaca chamada cardiomiopatia hipertrófica, que pode levar

à insuficiência cardíaca e a um ritmo cardíaco anormal (arritmia) que pode causar morte súbita.

Pessoas com lipodistrofia generalizada congênita têm uma aparência física distinta. Eles parecem muito musculosos porque têm uma ausência quase completa de tecido adiposo e um crescimento excessivo de tecido muscular. A falta de tecido adiposo sob a pele também faz as veias parecerem proeminentes. Os indivíduos afetados tendem a ter ossos proeminentes acima dos olhos (sulcos orbitais), mãos e pés grandes e um umbigo proeminente. As mulheres afetadas podem ter um clitóris aumentado (clitoromegalia), uma quantidade aumentada de pelos no corpo (hirsutismo), períodos menstruais irregulares e múltiplos cistos nos ovários, que podem estar relacionados a alterações hormonais. Muitas pessoas com esse distúrbio desenvolvem acanthosis nigricans, uma condição da pele relacionada a altos níveis de insulina na corrente sanguínea. Acanthosis nigricans faz com que a pele das dobras e vincos do corpo fique espessa, escura e aveludada.

Os pesquisadores descreveram quatro tipos de lipodistrofia generalizada congênita, que se distinguem por sua causa genética. Os tipos também apresentam algumas diferenças em seus sinais e sintomas típicos. Por exemplo, além das características descritas acima, algumas pessoas com lipodistrofia generalizada congênita tipo 1 desenvolvem cistos nos ossos longos dos braços e pernas após a puberdade. O tipo 2 pode estar associado à deficiência intelectual, que geralmente é leve a moderada. O tipo 3 parece causar baixo crescimento e baixa estatura, além de outros problemas de saúde. O tipo 4 está associado à fraqueza muscular, atraso no desenvolvimento, anormalidades articulares, estreitamento da parte inferior do estômago (estenose pilórica) e arritmia grave que pode levar à morte súbita.

### **2.9.2. Sobre o tratamento da Lipodistrofia Generalizada Congênita:**

O tratamento inicial inclui mudanças de estilo de vida (dieta e exercícios apropriados), metformina e estatinas (medicações para redução da resistência à insulina e do colesterol na circulação, respectivamente). Fibratos (medicações para redução dos triglicerídeos na circulação) e pioglitazona (medicação para redução da resistência à insulina e para a redução da gordura no fígado) também podem ser prescritos.

Se as alterações metabólicas persistirem, o médico assistente pode vir a prescrever Metreleptina (Mylept). Contudo, deve-se sempre atentar para a reavaliação cuidadosa da relação custo/benefício, pelo alto custo da medicação. É importante se considerar também que pouco ainda se conhece sobre a segurança e a eficácia da Metreleptina, por ter sido avaliada apenas em um pequeno número de pacientes, devido à baixa ocorrência da lipodistrofia generalizada.

A Metreleptina é aprovada nos Estados Unidos para o tratamento da lipodistrofia generalizada congênita ou adquirida. Dentre as condições para a aprovação do medicamento pelo FDA, foram exigidos estudos pós-comercialização à empresa. Já no Japão, a Metreleptina é aprovada apenas para aqueles pacientes com diabetes e/ou hipertrigliceridemia, decorrentes da lipodistrofia generalizada.

No Brasil, após extensa pesquisa, não encontramos registro válido do medicamento Myalept (Metreleptina) na Anvisa. Não há drogas com mecanismo de ação semelhante disponíveis no SUS para o tratamento da Lipodistrofia Generalizada Congênita. Porém, há medicamentos para tratamento das alterações metabólicas que a doença provoca, como dislipidemia (estatinas), hipertrigliceridemia (fibratos), resistência à insulina (metformina). Conforme dito acima, caso essas medicações não surtam efeito no controle das manifestações metabólicas da Lipodistrofia, o médico assistente poderá indicar o tratamento com Metreleptina. Porém, não há evidências científicas robustas e de qualidade sobre a eficácia e a segurança da medicação, especialmente à longo prazo.

### **2.9.3. Sobre a Metreleptina (Myalept):**

A Metreleptina (Myalept) é um medicamento que se liga ao receptor humano da Leptina. A Leptina é um hormônio que é produzido principalmente pelas células do tecido gorduroso, que têm por objetivo regular as reservas energéticas no corpo. Em última análise, um aumento da leptina favorece a manutenção dos estoques de gordura, e a sua redução provoca a atrofia do tecido adiposo. O medicamento Metreleptina age ligando-se ao receptor de leptina, apresentando efeitos semelhantes ao do hormônio, ativando as vias necessárias para reposição dos estoques gordurosos nos locais adequados.

### **2.9.4. Algumas evidências disponíveis até o momento.**

Browh RJ e colaboradores, em ensaio clínico randomizado, com 08 pacientes, procuraram determinar se a metreleptina melhora o metabolismo da glicose e lipídios em humanos quando a ingestão de alimentos é mantida constante. O grupo concluiu que a metreleptina aumenta a sensibilidade à insulina e diminui os triglicérides hepáticos e circulantes e que tais melhorias são independentes de seus efeitos na ingestão de alimentos (efeitos no apetite).

Chan JL et al, avaliaram estudos existentes sobre a ação da metreleptina em pacientes com lipodistrofia (134 participantes). O grupo encontrou que a maioria dos pacientes desenvolveu anticorpos contra a metreleptina (86-92%). Os títulos máximos de anticorpos geralmente ocorreram dentro de 4-6 meses e diminuíram com a continuação da terapia (lipodistrofia). O grupo concluiu que a ocorrência de anticorpos pode potencialmente estar associada à perda de eficácia do medicamento, porém tal efeito ainda não está claro.

Diker-Cohen T e colaboradores, realizaram estudo prospectivo, de braço único, aberto, com o objetivo de testar a eficácia da metreleptina no tratamento da lipodistrofia parcial em comparação à lipodistrofia generalizada. Como resultados, o grupo encontrou que a metreleptina reduziu significativamente os níveis de hemoglobina glicada (parâmetro glicêmico) e de triglicerídeos em pacientes com lipodistrofia generalizada e em pacientes selecionados com lipodistrofia parcial.

**2.10. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** redução dos efeitos metabólicos decorrentes da lipodistrofia generalizada congênita.

### **2.11. Recomendações da CONITEC:**

Não há manifestação da CONITEC a respeito do tratamento da lipodistrofia generalizada congênita.

### **3. Respostas aos quesitos:**

- 1. Há pedido de registro do medicamento MYALEPT (METRELEPTIN) no Brasil?** Não encontramos pedido de registro do medicamento Myalept (Metreleptina) no Brasil.
- 2. Trata-se de medicamento órfão para a doença SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP?** Sim. Contudo, conforme descrito no item 2.9.2, o tratamento inicial consiste na mudança de hábitos de vida, implementação de dieta adequada, uso de medicamentos para controle das complicações metabólicas da lipodistrofia generalizada congênita (Síndrome de Berardinelli-Seip), como dislipidemia (estatinas), hipertrigliceridemia (fibratos) e resistência à insulina (metformina).
- 3. Há registro do medicamento em renomadas agências de regulação no exterior?** Sim. A Metreleptina é aprovada nos **Estados Unidos** para o tratamento da lipodistrofia generalizada congênita ou adquirida. Dentre as condições para a aprovação do medicamento pelo FDA, foram exigidos estudos pós-comercialização à empresa. Já no **Japão**, a Metreleptina é aprovada apenas para aqueles pacientes com diabetes e/ou hipertrigliceridemia, decorrentes da lipodistrofia generalizada. A **Agência Europeia de Medicamentos** autorizou a comercialização da metreleptina para o tratamento de complicações da deficiência de leptina naqueles pacientes com lipodistrofia generalizada ou parcial.
- 4. Há substituto terapêutico com registro no Brasil?** Não há substituto com o mesmo mecanismo de ação (agonista do receptor de leptina), mas há medicações disponibilizadas pelo SUS para o tratamento das complicações metabólicas da lipodistrofia generalizada congênita (Síndrome de

Berardinelli-Seip), como dislipidemia (estatinas), hipertrigliceridemia (fibratos) e resistência à insulina (metformina)

**5. Informações adicionais sobre o medicamento:**

- Ocorrência de efeitos colaterais graves - pancreatite (06 pacientes), linfoma (03 pacientes);
- Estudos mostrando a ocorrência de anticorpos contra a Metreleptina na maioria dos pacientes tratados, com potencial efeito neutralizador da medicação;
- Há evidências de melhora da condição metabólica com o uso de Metreleptina, contudo tais evidências não são fortes, considerando que os estudos maiores não têm o desenho ideal (ensaio clínico randomizado), não tem grande duração e o número de pacientes avaliados ainda é muito pequeno, em parte pela raridade da condição. Conseqüentemente há prejuízo a análise do perfil de segurança e na avaliação da eficácia da medicação à longo prazo, especialmente quanto à redução de desfechos como AVC, infarto e mortalidade por qualquer causa.

**3.2. Há evidências científicas?** sim (vide item acima).

**3.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não.

**3.4. Referências bibliográficas:**

1. *Brown RJ, Valencia A, Startzell M, et al. Metreleptin-mediated improvements in insulin sensitivity are independent of food intake in humans with lipodystrophy. J Clin Invest. 2018;128(8):3504-3516.*
2. *Chan JL, Koda J, Heilig JS, et al. Immunogenicity associated with metreleptin treatment in patients with obesity or lipodystrophy. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;85(1):137-49.*
3. *Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, et al. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(5):1802-10.*
4. *Barra CB, Savoldelli RD, Manna TD. Síndrome de BerardinelliSeip: descrição genética e metabólica de cinco pacientes. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55/1.*

**3.5. NATJUS responsável:** NATJUS/TJDFT

BSB, 21/01/2020.