

Setmelanotide para obesidad

Revisión evidencia de la Comisión Nacional de
Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)
para el Régimen de Acceso de Excepción a
Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°5

Fecha de realización: 9 de Junio de 2022

Fecha de última actualización: 9 de Junio de 2022



Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización de setmelanotide (IMCIVREE™) para el control crónico del peso en personas mayores de 6 años de edad con obesidad debida a la deficiencia de POMC, PCSK1 o LEPR por parte de las agencias regulatorias relevadas, se basa en un solo estudio de Fase III abierto y no controlado en pocos pacientes de países del hemisferio norte. Este estudio demostraría que setmelanotide, junto a medidas saludables, alcanzarían las metas de pérdida de peso propuestas en personas con obesidad severa al mediano plazo; sin embargo, esto no se traduciría en mejoras en estudios de laboratorio relevantes para el seguimiento y existe incertidumbre sobre su efecto en la calidad de vida reportada por estos pacientes.

Las agencias regulatorias relevadas han autorizado recientemente la comercialización de setmelanotide en pacientes muy seleccionados mediante estudios genéticos, y bajo criterios de mantenimientos específicos. No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que recomienden la tecnología en la indicación evaluada. No se hallaron evaluaciones económicas publicadas, aunque el costo del fármaco es elevado.

GRUPO DE TRABAJO

Autor: Donato Manuel

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) en el Ministerio de Salud de la Nación, creada por Resolución N°623/2018, con el objetivo de colaborar con la evaluación del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM) en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la ANMAT de Argentina tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y de derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales no autorizados aún para su comercialización, o autorizados y no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no pasar por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.¹ En el caso de los adultos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso a un Índice de Masa Corporal (IMC) igual o superior a 25, y a la obesidad a un IMC igual o superior a 30. En el caso de los niños de 5 a 19 años, el sobrepeso se define con un IMC para la edad con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS, y la obesidad es mayor que dos desviaciones típicas para dichos patrones.

En algunos casos, la obesidad es causada por trastornos genéticos en la vía leptina-melanocortina, el sistema hipotalámico que controla el gasto de energía y la ingesta de alimentos. La hormona anorexígena leptina es secretada principalmente por el tejido adiposo y refleja las reservas de energía del cuerpo. La señalización de leptina hipotalámica conduce a la activación del receptor de melanocortina-4 (MC4R), lo que resulta en un mayor gasto de energía y saciedad. Cuando se altera esta señalización, los pacientes desarrollan hiperfagia y obesidad de aparición temprana.^{1,2} En el estado de alimentación, la leptina estimula la producción de proopiomelanocortina (POMC), que es procesada por la pro proteína convertasa subtilisina y kexina tipo 1 (PCSK1) en péptidos de melanocortina (hormona estimulante de melanocitos α [α -MSH] y β -MSH) que se unen y activan MC4R, por lo tanto reducir la ingesta de alimentos. Entre estos trastornos se destacan la deficiencia de POMC o PCSK1 y la deficiencia del receptor de leptina (LEPR) que se caracterizan por una obesidad severa que comienza a una edad temprana y se hereda con un patrón autosómico recesivo.²⁻⁴

Estos tres trastornos están descritos como enfermedades poco frecuentes pero no se encuentran en el listado de Enfermedades Poco Frecuentes del Ministerio de Salud de la Nación.^{5,6} Si bien no se dispone de datos epidemiológicos precisos a nivel mundial, se estima que en los Estados Unidos hay un total de 1 a 300 personas con deficiencia en POMC y que mundialmente del 0 al 3% de la personas (con un total estimado de 998 personas en Europa) poseen deficiencia del LEPR.^{2,3}

Las personas afectadas con estos trastornos suelen tener un peso normal al nacer, pero constantemente tienen hambre, lo que conduce a una alimentación excesiva y al aumento de peso durante el primer año y durante toda la vida. Además, las personas con deficiencia del POMC tienen niveles bajos de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), lo que provoca insuficiencia suprarrenal, y también suelen tener el pelo rojo y la piel pálida.³ En bebés con deficiencia del LEPR también se ha informado una mayor susceptibilidad a infecciones asociadas con un número reducido de células T CD4+ circulantes y una proliferación de células T y una liberación de citoquinas deterioradas. Otras características del trastorno incluyen hiperinsulinemia, edad ósea avanzada, hipotiroidismo hipotalámico e hipogonadismo hipogonadotrópico que conduce a la imposibilidad de experimentar la pubertad.⁶

Entre los tratamientos actualmente disponibles, la deficiencia del LEPR se puede tratar con inyecciones subcutáneas diarias de leptina humana recombinante, lo que produce efectos positivos sostenidos sobre la pérdida de peso, la reducción del apetito, el desarrollo puberal adecuado y la hiperinsulinemia.⁶ En la actualidad, no existe un tratamiento específico para la

deficiencia de POMC. Las complicaciones neonatales de esta afección pueden conducir a una insuficiencia hepática letal si no se tratan, y los pacientes requieren una terapia de sustitución de hidrocortisona rápida y prolongada.^{6,7}

TECNOLOGÍA

Setmelanotide (IMCIVREE™) es un agonista del receptor melanocortina-4 (MC4). Es un péptido cíclico de 8 aminoácidos análogo de la hormona estimuladora de melanocitos alfa ligando del receptor MC4 endógeno (α -MSH). Las hormonas reguladoras derivadas de la periferia (por ejemplo, la leptina) estimulan la expresión de α -MSH a través de POMC, que regula el hambre, la saciedad y el gasto de energía al unirse a los receptores MC4 en el hipotálamo.

En personas con 12 años de edad o más, la dosis inicial recomendada de setmelanotida es de 2 mg subcutáneo (SC) una vez al día durante dos semanas. Si esta dosis inicial no es tolerada, se debe reducir a 1 mg una vez al día. Para personas de 6 a 11 años de edad, la dosis inicial recomendada es de 1 mg SC una vez al día durante 2 semanas, donde se puede reducir a 0,5 mg una vez al día según tolerancia. Para esta población, la dosis máxima es de 2 mg una vez al día según los criterios mencionados. Finalmente, para ambos subgrupos la dosis puede ajustarse hasta los 3 mg una vez al día según tolerancia del tratamiento y la necesidad de pérdida de peso.⁸

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en 2020 y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) en 2021 han autorizado la comercialización de setmelanotide (IMCIVREE™) para el control crónico del peso en pacientes adultos y pediátricos de 6 años de edad y mayores con obesidad debida a POMC, PCSK1 o LEPR confirmada por pruebas genéticas que demuestran variantes en los genes POMC, PCSK1 o LEPR que se interpretan como patógenos, probablemente patógenos o de significado incierto.^{9,10} La agencia Americana destaca que este fármaco no está indicado para el tratamiento de personas con obesidad debida a sospecha de deficiencia de POMC, PCSK1 o LEPR con variantes POMC, PCSK1 o LEPR clasificadas como benignas o probablemente benignas, y con otros tipos de obesidad no relacionados con la deficiencia de POMC, PCSK1 o LEPR, incluida la obesidad asociada con otros síndromes genéticos y obesidad general (poligénica). Finalmente, FDA recomienda evaluar la pérdida de peso a las 12 a 16 semanas de iniciado el tratamiento y suspenderlo si la persona no ha perdido al menos el 5% del peso corporal o el 5 % del IMC respecto al estado basal.⁹

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de setmelanotide para el tratamiento de la obesidad.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I. La fecha de búsqueda de información fue hasta el 9 de junio de 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (setmelanotide[Supplementary Concept] OR RM-493[tiab] OR imcivree[tiab] OR BIM-22493[tiab])

EVIDENCIA CLÍNICA

Se halló un solo ECA de Fase III completado en adultos con deficiencia de LEPR.¹¹

Clément y cols. publicaron en 2020 un los resultados de dos ensayos clínicos abiertos y no controlados de Fase III, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de setmelanotide en personas mayores de seis años con obesidad severa debido a la deficiencia de POMC o LEPR en países del hemisferio Norte.⁴ Las personas debían tener deficiencia de POMC, definida como variantes homocigotas o heterocigotas compuestas en POMC o PCSK1, y un IMC de al menos 30 kg/m² (para personas de 18 años o más) o un peso corporal superior al percentil 95 para la edad en la evaluación de la tabla de crecimiento (en personas de 6 años a 18 años). Mientras que para deficiencia de LEPR, fue definida como variantes homocigotas o heterocigotas compuestas en LEPR, y los mismos criterios de IMC y peso corporal descritos para POMC. Los candidatos eran excluidos si previo al ensayo no debían presentar una dieta reciente y/o un régimen de ejercicios que resultó en pérdida o estabilización de peso y una cirugía de derivación gástrica con una pérdida de peso de más del 10 % sin evidencia de recuperación de peso. Se incluyeron 21 personas, 10 con deficiencia de POMC y 11 con deficiencia de LEPR; con una edad media de 18,4 y 23,7 años, un peso corporal de 118,7 kg (rango: 55,9 a 186,7) y 133,3 kg (rango: 89,4 a 170,4) y un IMC 40,4 (rango: 26,6 a 53,3) y 48,2 (rango: 35,8 a 64,6) para POMC y LEPR, respectivamente.

Un total de 9 (90%) para POMC y 7 (64%) para LEPR de los participantes alcanzaron la meta de pérdida de peso de 5 kg o más (o ≥ 5 % en pediátricos si el peso corporal inicial era <100 kg) para la semana 12 de seguimiento. Para las 52 semanas el 80% para POMC y solo el 45% para

LEPR alcanzaron la meta propuesta de reducción de al menos un 10% del peso corporal respecto al estado basal; mientras que solo siete para POMC y ninguno para LEPR alcanzó el 25%. Todos los participantes presentaron beneficios estadísticamente relevantes respecto al estado basal para la reducción de peso y dimensiones corporales, sin embargo, estas diferencias no fueron significativas para los parámetros cardiovasculares y la gran mayoría de valores de laboratorios seleccionados. Todos los participantes incluidos presentaron reacción en el sitio de inyección y la gran mayoría una hiperpigmentación de la piel. Un total de 4 (40%) y 3 (27%) participantes reportaron eventos adversos serios para POMC y LEPR, respectivamente.

Kühnen y cols. publicaron en 2022 los resultados de calidad de vida reportada por los pacientes incluidos en el estudio mencionado.¹² Según los investigadores, la mayoría de los participantes incluidos poseían un deterioro de la calidad de vida al inicio del estudio para los cuestionarios del Impacto del peso en la calidad de vida-Lite (IWQOL-Lite, su sigla del inglés *Impact of Weight on Quality of Life-Lite*), del Inventario pediátrico de calidad de vida (PedsQL, su sigla del inglés *Quality of Life Inventory*) y del Cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-9, su sigla del inglés *Patient Health Questionnaire-9*). Para la semana 52 con setmelanotide, un total de 5 de 7 adultos (uno no reportó resultados) alcanzaron la diferencia mínima clínicamente relevante (DMCR) de al menos una mejora de 12 puntos para IWQOL-Lite, un total de 3 de 6 niños y adolescentes (un adolescente no reportó resultados) alcanzaron la DMCR de al menos 4,4 puntos para PedsQL, y un total de 2 de 16 participantes mayores de 12 años (uno no reportó resultados) alcanzaron la DMCR de al menos 5,5 puntos.¹³

COSTOS

El precio de venta al público de setmelanotide (IMCIVREE™) para Estados Unidos se estima en USD 19.669.10 por la presentación de seis frascos ampollas de 10mg/ml.¹⁴ A una dosis inicial máxima de 2 mg SC una vez al día por dos semanas y un mantenimiento máximo de 3 mg SC una vez al día por dos semanas, se estima que el costo mensual del tratamiento es de USD 24.914 para el primer mes y de USD 29.504 para el segundo y posteriores meses de tratamiento.

RECOMENDACIONES

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que recomienden la tecnología en la indicación evaluada. La guía de práctica clínica de la Asociación Estadounidense de Diabetes publicada en 2022 menciona la tecnología, aunque no la recomienda, entre las alternativas terapéuticas para el manejo y prevención de la obesidad y control de peso en pacientes con diabetes.¹⁵

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Accessed June 9, 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Kleinendorst L, Abawi O, van der Kamp HJ, et al. Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(1):47-56. doi:10.1530/EJE-19-0678
3. National Institutes of Health (NIH). Proopiomelanocortin deficiency. Published 2022. Accessed June 9, 2022. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10823/proopiomelanocortin-deficiency>
4. Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12):960-970. doi:10.1016/S2213-8587(20)30364-8
5. Ministerio de Salud. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina. Ley Nacional 26.689. Published 2022. Accessed May 25, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado>
6. Orphanet. Obesity. Accessed June 9, 2022. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN
7. Setmelanotide for pro-opiomelanocortin deficiency obesity - NIHR. Published 2017. Accessed June 9, 2022. <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/setmelanotide-for-pro-opiomelanocortin-deficiency-obesity/>
8. Markham A. Setmelanotide: First Approval. *Drugs*. 2021;81(3):397-403. doi:10.1007/s40265-021-01470-9
9. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Setmelanotide. Accessed June 9, 2022. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
10. European Medicines Agency (EMA). Setmelanotide. Published May 19, 2021. Accessed June 9, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imcivree>
11. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. *An Open Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation*. clinicaltrials.gov; 2021. Accessed June 9, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03287960>
12. Kühnen P, Wabitsch M, von Schnurbein J, et al. Quality of life outcomes in two phase 3 trials of setmelanotide in patients with obesity due to LEPR or POMC deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):38. doi:10.1186/s13023-022-02186-z
13. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(5):395-407. doi:10.1016/S0895-4356(03)00044-1
14. Imcivree (setmelanotide): Basics, Side Effects & Reviews. GoodRx. Accessed June 9,

2022. <https://www.goodrx.com/imcivree/what-is>

15. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S113-S124. doi:10.2337/dc22-S008

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud