

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-159/V1/08092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de setmelanotida (Imcivree®) en el tratamiento de la obesidad por deficiencia de POMC o LEPR

Fecha de publicación: 08 de septiembre de 2023

Introducción

Los trastornos genéticos de la obesidad incluyen, entre otros, la deficiencia de proopiomelanocortina (POMC), de pro-proteína convertasa de subilisina/kexina tipo 1 (PCSK1, por sus siglas en inglés) y del receptor de leptina (LEPR, por sus siglas en inglés). Se clasifican como enfermedades muy raras y pueden estar infradiagnosticadas debido a la falta de conocimiento, a que las múltiples características clínicas se pueden superponer con otras formas de obesidad y a que en raras ocasiones se considera realizar pruebas genéticas para determinar la causa de la obesidad¹.

La vía de la leptina-melanocortina tiene un papel esencial en la regulación hipotalámica del apetito. La leptina se produce en el tejido adiposo y, en estado de alimentación, se une a su receptor, el LEPR, estimulando la producción de POMC en una población de neuronas presinápticas del hipotálamo. Una vez liberada la POMC al espacio presináptico, es procesada por la PCSK1 en péptidos de melanocortina que actúan como agonistas endógenos del receptor de melanocortina 4 (MC4R) suprimiendo el apetito y con ello la ingesta de alimentos^{2,3}.

No hay datos disponibles sobre la incidencia de obesidad por deficiencia de POMC o de LEPR. Tanto las deficiencias de POMC (incluido PCKS1) como las de LEPR solo se pueden confirmar mediante pruebas genéticas. Sin embargo, se estima que a nivel mundial se han notificado menos de 200 casos con estas deficiencias genéticas. Se estima que afectan a menos de 0,1 de cada 10.000 personas en la Unión Europea (UE).

La deficiencia de POMC es una enfermedad hereditaria en la que los pacientes tienen sensación de hambre continuamente. Los síntomas se instauran en los primeros meses de vida y evolucionan a obesidad severa rápidamente. La POMC se convierte por la PCSK1 en varias hormonas, incluida la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). En pacientes con deficiencia de POMC, los niveles bajos de MSH conducen a la pérdida de la sensación de saciedad después de comer, mientras que los niveles bajos de ACTH conducen a niveles reducidos de cortisol y síntomas como debilidad muscular y presión arterial baja. La deficiencia de POMC es una

enfermedad debilitante y potencialmente mortal debido a sus síntomas graves, en particular la obesidad.

La obesidad por deficiencia de LEPR es causada por la pérdida bialélica (homocigótica o heterocigótica compuesta) de LEPR. En la deficiencia de LEPR, los pacientes pierden la capacidad de regular las neuronas POMC y las neuronas con expresión de la proteína relacionada con Agouti (AGRP), probablemente resultando en niveles basales bajos de melanocortina. Como tal, la hiperfagia y la obesidad en pacientes con deficiencia de LEPR suelen ser más graves que las observadas en la deficiencia de POMC.

Junto a los efectos negativos directos causados por la obesidad mórbida y el apetito insaciable experimentados por estos pacientes, también deben lidiar con varias comorbilidades graves y potencialmente mortales en las áreas respiratoria, cardiovascular, hepática / metabólica y ortopédica. Estas comorbilidades incluyen enfermedad cardíaca, hipertensión arterial, anomalías lipídicas y diabetes mellitus tipo 2, apnea obstructiva del sueño, fracturas / malformaciones / artrosis de cadera y rodilla, y retrasos en el crecimiento y desarrollo puberal, insuficiencia suprarrenal, otras anomalías hormonales graves y riesgo de infecciones⁴.

No hay evidencias de que los fármacos utilizados en la obesidad general tengan ninguna eficacia en pacientes con deficiencia de POMC o LEPR. La cirugía bariátrica tampoco ha demostrado ser eficaz en estos pacientes. Por tanto, se trata de una patología sin ningún tratamiento eficaz⁴.

Setmelanotida (Imcivree®)³

Setmelanotida está indicada para el tratamiento de la obesidad y el control del apetito asociado con la pérdida de función genéticamente confirmada de la proopiomelanocortina bialélica (POMC), incluida la PCSK1, o la deficiencia del receptor de leptina bialélica (LEPR) en adultos y niños a partir de 6 años.

Setmelanotida está disponible como solución inyectable de 10 mg/ml y debe administrarse una vez al día por vía subcutánea, durante la mañana (para maximizar la reducción del apetito durante el período de vigilia), independientemente del horario de las comidas.

La posología en adultos y niños de 12 a 17 años consiste en una dosis inicial con una inyección sc de 1 mg una vez al día durante 2 semanas. Después de 2 semanas, si setmelanotida es bien tolerada, la dosis puede aumentarse a 2 mg una vez al día y si sigue siendo insuficiente, hasta 3 mg/día.

En niños de 6 a 12 años, la dosis inicial es una inyección sc de 0,5 mg una vez al día durante 2 semanas y, en caso de buena tolerancia tras 2 semanas, la dosis puede aumentarse a 1 mg una vez al día, y si sigue siendo insuficiente, hasta 2,5 mg/día.

Setmelanotida ha sido designado medicamento huérfano y ha sido aprobado por la vía acelerada (PRIME).

Farmacología³

La setmelanotida es un agonista selectivo del receptor de melanocortina MC4. En las formas genéticas de obesidad asociadas con una activación insuficiente del receptor MC4, se cree que la setmelanotida restablece la actividad de la vía del receptor MC4 para reducir el hambre y promover la pérdida de peso mediante la disminución de la ingesta calórica y el aumento del gasto energético.

Eficacia^{4,5}

La eficacia de setmelanotida para el tratamiento de la obesidad por deficiencia de POMC y LEPR ha sido establecida en 2 estudios pivotaes con diseño casi idéntico:

- El estudio 1 (RM-493-012, identificador en EudraCT 2016-002320-83 e identificador en ClinicalTrials.gov NCT 02896192) incluyó a pacientes de 6 años o más con obesidad por deficiencia de POMC confirmada genéticamente (incluida PCSK1).
- El estudio 2 (RM-493-015, identificador en EudraCT 2017-002005-36 e identificador en ClinicalTrials.gov NCT 03287960) incluyó a pacientes de 6 años o más con obesidad por deficiencia de LEPR confirmada genéticamente.

Para ambos estudios pivotaes además de los datos de la cohorte pivotal (fecha corte de datos 9 de julio de 2019), se dispone de datos de cohortes suplementarias con pacientes que se han incluido en ambos estudios posteriormente (fecha corte de datos 30 de abril de 2020).

Ambos estudios de fase III, de un año de duración, contaron con un diseño abierto, no aleatorizado, de un solo brazo, dividido en varios periodos.

El periodo inicial o de titulación de dosis tuvo una duración variable de 2 a 12 semanas, hasta que el paciente alcanzaba su dosis terapéutica (dosis a la que se producía una pérdida de peso durante 2 semanas de 2-3 kg en adultos y 1-2 kg en niños, junto con una disminución en la escala de apetito de 0-2 puntos). La dosis inicial fue de 1 mg/día en ≥ 18 años y de 0,5 mg/día en menores de 18 años; la dosis se podía incrementar en 0,5 mg/día

cada dos semanas hasta llegar a la dosis máxima terapéutica eficaz, de 3 mg/día. Las dos últimas semanas de este periodo el paciente recibía su dosis terapéutica.

El segundo periodo comprendía una fase abierta de 10 semanas de tratamiento activo a la dosis terapéutica que, junto con las dos últimas semanas del periodo de titulación, suponía un total de 12 semanas de tratamiento a dosis óptima. A partir de aquí, solo los pacientes que lograron al menos una pérdida de peso de 5 kg (o del 5% si el peso corporal inicial era <100 kg) al final de esta fase de tratamiento abierto y que mostraron tolerancia a setmelanotida continuaron en el estudio; a los que no alcanzaron dicha respuesta se les suspendió el tratamiento.

El estudio continuó con una fase de retirada, doble ciego, de 8 semanas de duración, en la que los pacientes recibieron placebo durante 4 semanas, con diferente cronograma para enmascarar cuándo se iniciaba realmente la retirada. Tras este tiempo, los pacientes reiniciaron el tratamiento activo con setmelanotida a dosis terapéutica durante otras 32 semanas como máximo.

Como criterio de inclusión a destacar en relación con el grado de obesidad, los pacientes adultos debían tener un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²; y los niños y adolescentes un IMC igual o mayor al percentil 95 correspondiente a su edad según la evaluación de la tabla de crecimiento. Se permitió el uso de medicación concomitante siempre y cuando no supusiera un riesgo en cuanto a la seguridad, no impactara en la valoración de la eficacia y no tuviera un efecto anorexígeno.

Los criterios de exclusión clave para ambos ensayos incluyeron una dieta reciente o un régimen de ejercicios, o ambos, cuyo resultado fuera una pérdida o estabilización del peso y/o una cirugía de bypass gástrico previa que resultara en una pérdida de peso de más del 10% sin evidencia de recuperación de peso.

El objetivo principal de los dos estudios fue demostrar la significación estadística y clínica de la eficacia de setmelanotida en el cambio porcentual del peso corporal tras un año de tratamiento. Para ello, la variable primaria se definió como la proporción de pacientes que lograron al menos un 10% de pérdida de peso en la población completa del estudio, frente a la proporción obtenida de datos poblacionales históricos.

Los objetivos secundarios planteados incluyeron analizar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento, cambios en la puntuación de la escala de apetito (evaluada diariamente mediante un cuestionario para pacientes ≥ 12 años y cuidadores), cambios porcentuales en la masa grasa corporal, en los parámetros relacionados con la glucosa, en la circunferencia de la cintura; y cambios en la sensación de hambre y en el peso durante la fase de retirada.

Entre los objetivos terciarios estaban el de analizar el cambio porcentual de masa corporal total, de masa magra no ósea, densidad ósea, estado lipídico en ayunas y otras variables relacionadas con la calidad de vida y con el estado de salud.

Debido al pequeño tamaño muestral se consideró más apropiado utilizar un IC90%.

Estudio RM-493-012^{4,5}

En el estudio RM-493-012, en el que se incluyeron 10 pacientes con deficiencia de POMC, la edad media de los participantes fue de 18,4 años (DE±6,2); dos participantes tenían menos de 12 años. El IMC medio al inicio del estudio fue de 40,4 kg/m² (DE±9,1). Para los seis participantes menores de 18 años, la puntuación Z del IMC basal medio fue 3-4 (DE 0-66). En cuanto a la escala diaria del apetito, en los sujetos ≥ 12 años la puntuación media (±DE) fue de 6,8 (0,7) y en los < 12 años fue de 2,2.

Solo un paciente no alcanzó el umbral de pérdida de peso requerido en la fase abierta para pasar a las últimas fases del estudio.

En este estudio, el 80% de los pacientes con obesidad por deficiencia de POMC alcanzaron el objetivo de la variable principal, logrando una pérdida de peso ≥10% después de 1 año de tratamiento con setmelanotida y el 50% de los pacientes lograron una mejora ≥25% en la puntuación de sensación de hambre (ver tabla 1).

Tabla 1. Proporción de pacientes que lograron al menos un 10% de pérdida de peso y la proporción de pacientes que lograron al menos un 25% de mejora en el hambre diaria desde el inicio al año.

Parámetro	Estudio RM-493-12	
Variable principal	n (%)	8 (80,0%)
Pacientes que logran al menos un 10% de pérdida de peso al año	IC90% ¹	(49,31% a 96,32%)
(N = 10)	Valor p ²	<0,0001
Variable secundaria de interés	n (%)	4 (50,0)
Pacientes que lograron al menos un 25% de mejora del hambre desde el inicio al año	IC90% ¹	(19,29 a 80,71)
(N = 8)	Valor P ²	0,0004

Nota: El conjunto de análisis incluye pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio y tuvieron al menos 1 evaluación inicial.

¹ Del método Clopper-Pearson (exacto).

² Prueba de la hipótesis nula: proporción = 5%

Si se incluyen en el análisis a los 4 pacientes provenientes de una cohorte suplementaria, la proporción de pacientes que logran al menos un 10% de pérdida de peso al año pasa a ser del 85,7%^{12/14}.

Se observaron disminuciones porcentuales medias estadísticamente significativas con respecto al valor inicial para el peso corporal del 25,6% (31,9 kg) (ver tabla 2).

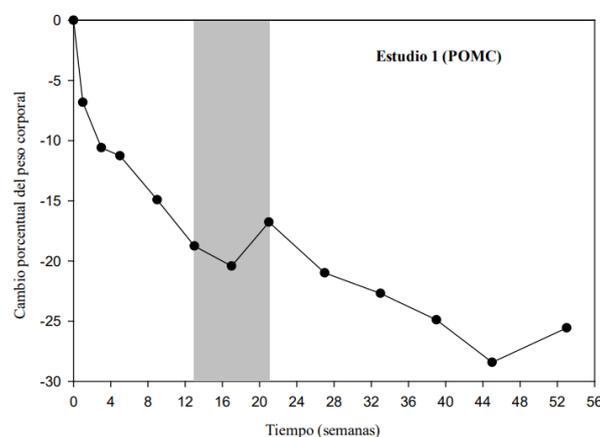
Tabla 2. Cambio porcentual con respecto al valor inicial en peso y hambre al año en estudio RM-493-12.

Parámetro	Estadística	Estudio 1	
		Peso corporal (kg) (N = 9)	Puntuación de hambre ¹ (N = 7)
Basal	Media (DE)	115,0 (37,77)	8,1 (0,78)
	Mediana	114,7	8,0
	Min, Max	55,9 a 186,7	7,a 9
1 año	Media (DE)	83,1 (21,43)	5,8 (2,02)
	Mediana	82,7	6,0
	Min, Max	54,5 a 121,8	3 a 8
Cambio porcentual desde el inicio hasta 1 año (%)	Media (DE)	-25,6 (9,88)	-27,06 (28,11)
	Mediana	-27,3	-14,29
	Min, Max	-35,6 a -2,4	-72,2 a -1,4
	LS Media	-25,39	-27,77
	IC90 %	(-28,80 a -21,98)	(-40,58 a -14,96)
	Valor p	<0,0001	0,0005

Se informaron disminuciones medias porcentuales del 27,1% estadísticamente significativas con respecto al valor inicial de la escala de sensación de hambre como promedio semanal de las últimas 24 horas.

Cuando se suspendió el tratamiento con setmelanotida, los pacientes que habían perdido peso durante el período abierto de 10 semanas, aumentaron de peso (5,5 kg de media) y las puntuaciones medias de la escala de apetito aumentaron (2,2 unidades) durante las 4 semanas de tratamiento con placebo (ver figura 1).

Figura 1. Cambio porcentual del peso corporal respecto al inicio por visita (Estudio 1 [N = 9])⁴



Estudio RM-493-15^{4,5}

En el estudio se incluyeron 11 pacientes con deficiencia de LEPR. La edad media de los participantes fue de 23,7 años (DE 8,4). El IMC medio al inicio del estudio fue de 48,2 kg/m² (DE 10,4). Entre los tres participantes menores de 18 años, la puntuación Z del IMC basal medio fue 3,5 (DE 0,4).

Cuatro pacientes no alcanzaron el umbral de pérdida de peso requerido en la fase abierta para pasar a las últimas fases del estudio.

En este estudio, el 45,5% de los pacientes con obesidad por deficiencia de LEPR alcanzaron el objetivo de la variable primaria, logrando una pérdida de peso $\geq 10\%$ después de 1 año de tratamiento con setmelanotida y el 72,7% lograron una mejora predefinida clínicamente significativa $\geq 25\%$ en la puntuación de sensación de hambre desde el inicio hasta el año de tratamiento (ver tabla 3).

Tabla 3. Proporción de pacientes que lograron al menos un 10% de pérdida de peso y la proporción de pacientes que lograron al menos un 25% de mejora en la sensación de hambre diaria desde el inicio al año.

Parámetro		Estudio RM-493-15
Variable principal Pacientes que logran al menos un 10% de pérdida de peso al año (N = 11)	n (%)	5 (45,5%)
	IC90% ¹	(19,96% a 72,88%)
	Valor p ²	0,0002
Variable secundaria de interés Pacientes que lograron al menos un 25% de mejora del hambre desde el inicio al año (N = 11)	n (%)	8 (72,7)
	IC90% ¹	(43,56 a 92,12)
	Valor P ²	<0,0001

Nota: El conjunto de análisis incluye pacientes que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio y tuvieron al menos 1 evaluación inicial.

¹ Del método Clopper-Pearson (exacto).

² Prueba de la hipótesis nula: proporción = 5%

Si se incluyen en el análisis a los 4 pacientes provenientes de una cohorte suplementaria, la proporción de pacientes que logran al menos un 10% de pérdida de peso al año pasa a ser del 60%^{9/15}.

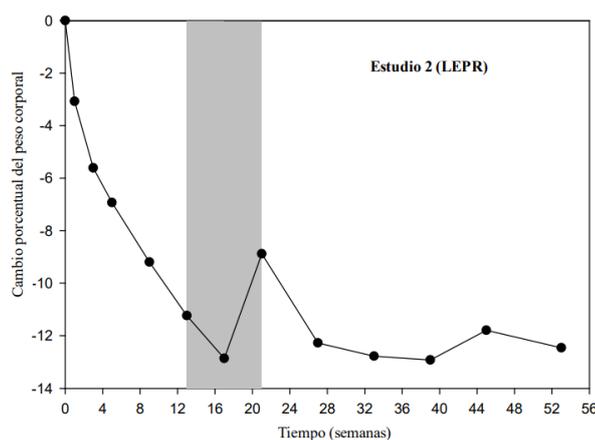
Se informaron disminuciones medias porcentuales estadísticamente significativas desde el valor inicial para el peso corporal del 12,5% (16,7 kg). Los cambios en el hambre se evaluaron mediante un cuestionario para pacientes y cuidadores que se completó diariamente en relación con “el hambre máxima en las últimas 24 horas”, al cabo de un año para los pacientes ≥ 12 años de edad. En este estudio se obtuvieron disminuciones porcentuales medias del 43,7%, estadísticamente significativas con respecto al valor inicial para el hambre como promedio semanal en las últimas 24 horas (ver tabla 4).

Tabla 4. Cambio porcentual con respecto al valor inicial en peso y hambre al año en estudio 2.

Parámetro	Estadística	Estudio 1	
		Peso corporal (kg) (N=7)	Puntuación de hambre (N=7)
Basal	Media (DE)	131,7 (32,6)	7,0 (0,77)
	Mediana	120,5	7,0
	Min; Max	89,4; 170,4	6; 8
1 año	Media (DE)	115,0 (29,6)	4,1 (2,09)
	Mediana	104,1	3,0
	Min; Max	81,7; 149,9	2; 8
Cambio porcentual desde el inicio hasta 1 año (%)	Media (DE)	-12,5 (8,9)	-43,7 (23,69)
	Mediana	-15,3	-52,7
	Min; Max	-23,3; 0,1	-67; 0
	LS Media	-12,47	-41,93
	IC 90 %	(-16,10; -8,83)	(-54,76; -29,09)
	Valor p	<0,0001	<0,0001

Cuando se suspendió el tratamiento con setmelanotida en pacientes que habían perdido peso durante el período abierto de 10 semanas, estos pacientes aumentaron de peso (7 kg de media) y las puntuaciones medias de apetito aumentaron (2,9 unidades) durante las 4 semanas de tratamiento con placebo (ver figura 2).

Figura 2. Cambio porcentual del peso corporal respecto al inicio por visita (Estudio 2 [N = 7])⁴



La eficacia de setmelanotida se demostró en pacientes con mutaciones bialélicas de los genes de obesidad por deficiencia de POMC / PCSK1 y LEPR en los regímenes posológicos propuestos para la población adulta y pediátrica (>6 años).

Dada la naturaleza crónica del tratamiento, se acordó un registro con el plan de farmacovigilancia propuesto para el seguimiento de los pacientes con POMC y LEPR. Se prevé recopilar en este registro datos sobre la trayectoria del peso y la interrupción, que se consideran relevantes para controlar el mantenimiento del efecto de setmelanotida en la indicación solicitada.

Seguridad^{4,5}

La información sobre la seguridad de setmelanotida en obesidad por deficiencia de POMC o LEPR todavía es limitada, tanto por el reducido tamaño de la muestra, que es inherente a las enfermedades raras, como por la duración de la exposición, lo que dificulta la detección de reacciones adversas poco frecuentes y las asociadas con exposición prolongada o acumulativa. Sin embargo, este fármaco también está siendo investigado en otros tipos de obesidad con componente genético, disponiéndose de resultados de seguridad de 476 pacientes (incluidos 74 pacientes pediátricos), pero sólo el 12% de los pacientes con >12 meses de tratamiento⁴.

Las reacciones adversas más frecuentes descritas durante el desarrollo completo de setmelanotida fueron hiperpigmentación cutánea (51%), reacción en el lugar de la inyección (39%), náuseas (33%) y dolor de cabeza (26%).

Acontecimientos adversos graves y muertes

Se produjo la muerte de un paciente con déficit de LEPR en el estudio RM-493-15, que no se consideró relacionada con el fármaco en estudio.

Suspensión del tratamiento

Un participante interrumpió el tratamiento debido a hipereosinofilia de grado 1, que se consideró posiblemente relacionada con el tratamiento con setmelanotida y se resolvió tras la interrupción.

Poblaciones especiales

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas fueron similares en la población adulta y pediátrica.

En pacientes pediátricos (<12 años), los eventos adversos relacionados con el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) experimentados se consideraron de leves a moderados en intensidad. Los TEAE fueron consistentes con los informados en otros grupos de edad. Los TEAE más comunes fueron reacciones en el lugar de la inyección, hiperpigmentación de la piel y náuseas.

Tres pacientes pediátricos experimentaron acontecimientos adversos graves (AAG), cada uno de los cuales se consideró no relacionado con el fármaco del estudio. El primer paciente tuvo pleuritis y un trastorno depresivo mayor. El segundo paciente experimentó hipoglucemia debido a una sospecha de crisis suprarrenal, y el tercer paciente presentó un ataque de pánico.

No se debe iniciar tratamiento con setmelanotida en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave ni con insuficiencia hepática ya que estas poblaciones no se incluyeron en los estudios clínicos.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de setmelanotida en niños menores de 6 años.

Acontecimientos adversos de especial interés (AAEI)

Los AAEI más importantes registrados durante el desarrollo completo de setmelanotida, además de la hiperpigmentación cutánea, las reacciones en el sitio de inyección y náuseas y vómitos fueron eventos sexuales (15%), depresión (3%) e hipertensión (1%) e ideación suicida (0,8%).

Para garantizar un uso seguro y eficaz a largo plazo del producto en la indicación recomendada, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) ha considerado incluir un registro de estudios posautorización de seguridad (PASS) de tipo observacional.

El registro de estudios posautorización de seguridad (PASS) de tipo observacional pretende caracterizar y cuantificar los riesgos potenciales importantes de especial interés, así como describir la seguridad en poblaciones subrepresentadas o excluidas en los ensayos clínicos.

Tabla 5. Eventos adversos emergentes del tratamiento en el conjunto de análisis de seguridad.

	Participantes con obesidad por deficiencia de POMC (n=10)	Participantes con obesidad por deficiencia de LEPR (n=11)
Eventos adversos relacionados con el tratamiento	10 (100%)	11 (100%)
Reacción en el sitio de inyección	10 (100%)	11 (100%)
Trastornos cutáneos y subcutáneos.	10 (100%)	5 (45%)
Hiperpigmentación	10 (100%)	4 (36%)
Trastorno de pigmentación	0	4 (36%)
Decoloración de la piel	0	2 (18%)
Náuseas	5 (50%)	4 (36%)
Vómitos	3 (30%)	---
Eventos adversos graves	4 [*] (40%)	3 [±] (27%)
Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento	0	0
Eventos adversos emergentes del tratamiento que conducen a la interrupción	0	1 (9%)
Eventos adversos emergentes del tratamiento que conducen a la muerte	0	1 (9%) [‡]

*Los eventos adversos graves fueron depresión, depresión mayor, insuficiencia adrenocortical aguda, neumonía y pleuresía.

† Los eventos adversos graves fueron colecistitis, ideación suicida, reversión de la banda gástrica y accidente de tráfico que provocó la muerte.

‡ Un participante murió a causa de las lesiones sufridas durante un accidente automovilístico (no relacionadas con el tratamiento con setmelanotida).

No se detectó la presencia de anticuerpos anti-setmelanotida en ningún paciente.

Valoración del beneficio clínico

Setmelanotida es el primer medicamento autorizado específicamente para el tratamiento de la obesidad e hiperfagia asociadas a la deficiencia de POMC/PCSK1 o LEPR, en un contexto en el que se carece de otras alternativas farmacológicas. El fármaco reduce el peso y el hambre percibido por el paciente tras un año de tratamiento, aunque no está definido si la magnitud del efecto es clínicamente relevante. Además, aunque cabe esperar una mejora en la calidad de vida y en las morbilidades relacionadas con la obesidad, estos aspectos aún no han sido estudiados convenientemente.

Discusión

La obesidad es una afección compleja y multifactorial que conlleva una morbimortalidad considerable a nivel global. Algunos tipos de obesidad severa de inicio temprano están causados por mutaciones monogénicas que alteran la vía de la melanocortina, que juega un papel principal en la regulación del peso corporal y de la sensación de hambre^{5,6}.

Setmelanotida es un agonista de la vía de la melanocortina que se ha estudiado en pacientes con obesidad monogénica causada por déficit de POMC o LEPR y se ha asociado con una pérdida de peso significativa y una reducción en las puntuaciones de la escala de apetito después de aproximadamente un año de tratamiento. También está siendo estudiada en otras obesidades con componente genético, como Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Bardet-Biedl o Síndrome de Alström.

Son dos los estudios pivotaes que ofrecen datos sobre la eficacia de setmelanotida en estas formas de obesidad monogénica. En el estudio RM-493-012, realizado en pacientes con déficit de POMC, el 80% de los pacientes lograron al menos un 10% de pérdida de peso desde el inicio hasta la semana 52, lo que aumentó significativamente en comparación con un control histórico de 5% de respondedores no tratados ($p < 0,0001$). En el estudio RM-493-015, en este caso realizado en pacientes con déficit de LEPR, este objetivo lo alcanzó el 45,5% de los pacientes ($p < 0,0002$). En un contexto de enfermedad, en la que prácticamente ningún paciente es capaz de bajar de peso con ninguna medida,

el umbral marcado de 10% de pérdida de peso tras un año de tratamiento parece razonable, aunque no se ha definido convenientemente su significación clínica.

En estos estudios el 50% y el 72,7% de los pacientes, respectivamente, lograron al menos un 25% de mejora en la escala de apetito desde el inicio hasta el primer año de tratamiento. La elección de este umbral fue arbitraria, no justificándose convenientemente este punto de corte.

En términos absolutos la reducción media en el peso corporal al año de tratamiento fue mayor en los participantes con déficit de POMC (25,6% frente al 12,5% en los pacientes con déficit de LEPR). Por el contrario, la reducción en la escala de apetito fue mayor en los pacientes con déficit de LEPR (43,7%) que en los pacientes con déficit de POMC (27,06%). Aunque parecen existir diferencias entre los dos tipos de obesidad en cuanto a la magnitud de la pérdida de peso y de la reducción de la escala de apetito, estas diferencias no se han comparado estadísticamente, ya que los datos provienen de estudios separados (5). En pacientes con déficit de LEPR, además, se observa una estabilización en el peso a partir de la semana 16, momento de máxima reducción de peso corporal. Esto no se observa en pacientes con deficiencia de POMC (ver figuras 1 y 2).

En individuos con obesidad por deficiencia de POMC, la producción de péptidos derivados de POMC (α -MSH, β -MSH y los ligandos MC4R endógenos), está alterada. Por tanto, setmelanotida (un agonista de MC4R) es capaz de restaurar la señalización en MC4R. En comparación, LEPR está en un nivel de señalización anterior al de la POMC; por lo tanto, setmelanotida podría restaurar solo parcialmente la señalización.

El estudio en pacientes con déficit de POMC incluyó participantes ligeramente más jóvenes (media 18,4 años) que el realizado en pacientes con déficit de LEPR (23,7 años). Sin embargo, la diferencia en la media de edad entre los participantes de cada estudio podría no ser significativa debido al escaso número de participantes. Además, la esperanza de vida de los pacientes con deficiencia de POMC y LEPR no se ha analizado hasta ahora de forma sistemática.

El conocimiento sobre el perfil de seguridad es limitado, tanto por el tamaño de la muestra, debido a la condición de enfermedad rara, como por la duración de la exposición, lo que dificulta la detección de reacciones adversas poco frecuentes y las asociadas con exposición prolongada o acumulativa. Con la escasa información recabada en ambos ensayos, cabe destacar que aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con setmelanotida experimentaron alteraciones en la pigmentación, aunque no se han registrado casos de melanoma hasta ahora. Para garantizar un uso seguro y eficaz a largo plazo del producto, el CHMP ha considerado incluir un registro observacional dentro del plan de farmacovigilancia.

Debido a lo infrecuente que es la obesidad por deficiencia de POMC y LEPR, las limitaciones de estos estudios incluyen la falta de asignación al azar, tamaños de muestra pequeños, subjetividad de alguna variable (escala de sensación de apetito) y poder estadístico limitado. Los estudios pivotaes fueron estudios abiertos y se realizaron sin grupo control y en una población de pacientes con varias comorbilidades. Esto dificulta determinar la relación causal con el tratamiento. Además, hubo grupos de pacientes excluidos de los estudios clínicos que podrían tener un mayor riesgo de desarrollar algunos de los eventos designados de interés especial.

Actualmente no existen terapias aprobadas ni en desarrollo específicamente para la obesidad e hiperfagia asociada con deficiencias de POMC / PCSK1 o LEPR. Las técnicas de control de peso más utilizadas en estos pacientes son la limitación calórica mediante estrategias nutricionales adaptadas y la cirugía bariátrica. Sin embargo, la experiencia clínica muestra que ninguno de estos tratamientos produce respuestas duraderas clínicamente relevantes, ya que los pacientes sufren sensación persistente de hambre. Aún así, la presencia de un grupo comparador que recibiera las mejores medidas de soporte (intervención dietética y ejercicio) hubiera proporcionado más información en relación a la eficacia del tratamiento.

A pesar de las limitaciones, ante la falta de tratamientos eficaces, el perfil de eficacia y seguridad de setmelanotida respalda su posible uso como tratamiento para la obesidad grave de inicio temprano y la hiperfagia causada por deficiencia de POMC o LEPR, aunque sería deseable disponer datos a más largo plazo ya que, en un contexto de enfermedad crónica, el horizonte temporal de resultados a un año es bastante limitado.

Conclusión

Setmelanotida está indicado para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociado con la pérdida de función genéticamente confirmada de la POMC bialélica incluida la PCSK1, o la deficiencia del receptor de leptina bialélica (LEPR) en adultos y niños de 6 años o más. La dosis recomendada es de inicio con 1 mg una vez al día durante dos semanas, pudiendo aumentar dosis según tolerancia hasta 3 mg al día, por vía subcutánea (2,5 mg en <12 años).

Setmelanotida ha mostrado en dos pequeños estudios no comparativos reducir el peso $\geq 10\%$ después de un año de tratamiento en el 80% de los pacientes con obesidad por deficiencia de POMC, y en el 45,5% de los pacientes con obesidad por deficiencia de LEPR. Además, se demostró una mejora $\geq 25\%$ en la puntuación de hambre desde el inicio hasta el año de tratamiento en el 50% y en el 72,7% de los pacientes respectivamente. Estos resultados parecen relevantes, pero todavía no se ha podido establecer su correlación directa con un descenso de la morbimortalidad.

Aunque existe incertidumbre en cuanto a la seguridad del fármaco debido a la escasa población incluida en los estudios y el corto periodo de seguimiento, de momento el tratamiento no ha mostrado una toxicidad excesiva, aunque destaca principalmente la aparición muy frecuente de alteraciones de pigmentación. Existe un registro de estudios posautorización de seguridad (PASS) de tipo observacional para seguimiento de acontecimientos adversos a largo plazo.

En general, a pesar de las limitaciones en cuanto a tamaño de muestra, diseño no controlado y duración de los estudios, los resultados favorables sobre el peso corporal y la supresión del apetito, unido a la falta de alternativas terapéuticas, justifica que setmelanotida sea un tratamiento a considerar en el manejo de la obesidad monogénica por deficiencia de POMC / PCSK1 y obesidad monogénica por deficiencia de LEPR en adultos y niños mayores de 6 años. Quedan incertidumbres y aspectos a resolver, inherentes a este tipo de patologías.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Elena Diago Sempere.

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Referencias

1. Huvenne H, Dubern B, Clément K, and Poitou C: Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016. *Obes Facts* 2016; 9: 158-73
2. Kühnen P, Krude H, and Biebermann H: Melanocortin-4 receptor signalling: importance for weight regulation and obesity treatment. *Trends Mol Med* 2019; 25: 136-148
3. Ficha técnica de Imcivree®. Consultada 26/10/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_en.pdf
4. EPAR de Imcivree®. Consultada 26/10/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imcivree-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, 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):960-70.
6. Leigh Perreault & Michael Rosenbaum. Obesity: Genetic contribution and pathophysiology. En Uptodate. Actualizada 5/02/2021. Consultada 26/10/2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/obesity-genetic-contribution-and-pathophysiology?search=obesity&topicRef=5371&source=related_link#H3638439266