

Setmelanotida

▼IMCIVREE® (Rhythm Pharm.)

en obesidad asociada al síndrome de Bardet-Biedl o a deficiencia de POMC/LEPR

Pablo Caballero Portero

Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos.

Resumen

Setmelanotida es un nuevo fármaco antiobesidad de acción central que actúa como agonista selectivo de los receptores de melanocortina 4 (MC4R), interaccionando con ellos de forma similar al MSH- α , ligando natural que conduce a un efecto anorexígeno. Así, el fármaco restablece la señalización POMC-MC4R, que favorece la pérdida de peso al incrementar el gasto energético y resulta esencial en la reducción de la ingesta calórica al mediar la transmisión neuronal de la sensación de saciedad. Con base en ese mecanismo, setmelanotida ha sido autorizada en un medicamento con designación huérfana para el tratamiento en adultos y niños de > 6 años de la obesidad y el control del hambre asociados al *síndrome de Bardet-Biedl* (SBB), al déficit debido a mutaciones bialélicas de pérdida de función genéticamente confirmadas de proopiomelanocortina (POMC), incluido PCSK1, o de receptores de leptina (LEPR).

Su eficacia clínica fue examinada en tres ensayos pivotaes en pacientes obesos con SBB (estudio SBB), deficiencia de POMC (estudio POMC) o deficiencia de LEPR (estudio LEPR), respectivamente. La variable principal de eficacia de los tres estudios fue la pérdida de ≥ 10 % del peso corporal tras 52 semanas de tratamiento por vía subcutánea (3 mg/día en pacientes con SBB y dosis de ≤ 3 mg/día definida como óptima en pacientes con deficiencia de POMC o LEPR). La proporción de respuesta a esa variable fue del 36 % en el estudio SBB, del 46 % en el estudio LEPR y del 80 % en el estudio POMC. En promedio, la administración de setmelanotida permitió reducir el peso corporal en un 6,5

Caballero Portero P. Setmelanotida (Imcivree®) en obesidad asociada al síndrome de Bardet-Biedl o a deficiencia de POMC/LEPR. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(474): 659-666

% (estudio SBB), un 25,6 % (estudio POMC) y un 12,5 % (estudio LEPR), en consonancia con una reducción del apetito determinada mediante la Escala Diaria de Apetito (EDA).

Por otro lado, los datos de seguridad parecen indicativos de un perfil toxicológico benigno en el que destacan eventos adversos notificados con alta frecuencia (90 % de los pacientes), pero por lo general de intensidad leve o moderada. Los más comúnmente relacionados con el tratamiento son trastornos de hiperpigmentación de la piel (48 %) –esperables dado el mecanismo de acción de setmelanotida–, náuseas (33 %), dolor de cabeza (26 %) y reacciones en el lugar de inyección (eritema: 24 %; prurito: 17 %).

Se trata, pues, del primer fármaco dirigido a tratar la obesidad asociada al SBB y a la deficiencia de POMC o LEPR, incorporando un novedoso mecanismo de acción. Aunque con limitaciones de la evidencia relativas a una muestra reducida de pacientes y a un corto periodo de seguimiento (1 año), setmelanotida es el único tratamiento que ha demostrado eficacia para la reducción de peso en la obesidad asociada a estas alteraciones genéticas, en un contexto terapéutico de ausencia de alternativas eficaces, bien de tipo farmacológico, quirúrgico (como la cirugía bariátrica) o de estilo de vida (como la dieta hipocalórica o el ejercicio físico). Sin embargo, tanto las incertidumbres asociadas a la magnitud de su efecto y su relevancia clínica como la previsible difícil adherencia terapéutica por la restricción del medicamento –de administración diaria– al ámbito hospitalario atenúan el grado de innovación que implica su incorporación.

Aspectos fisiopatológicos

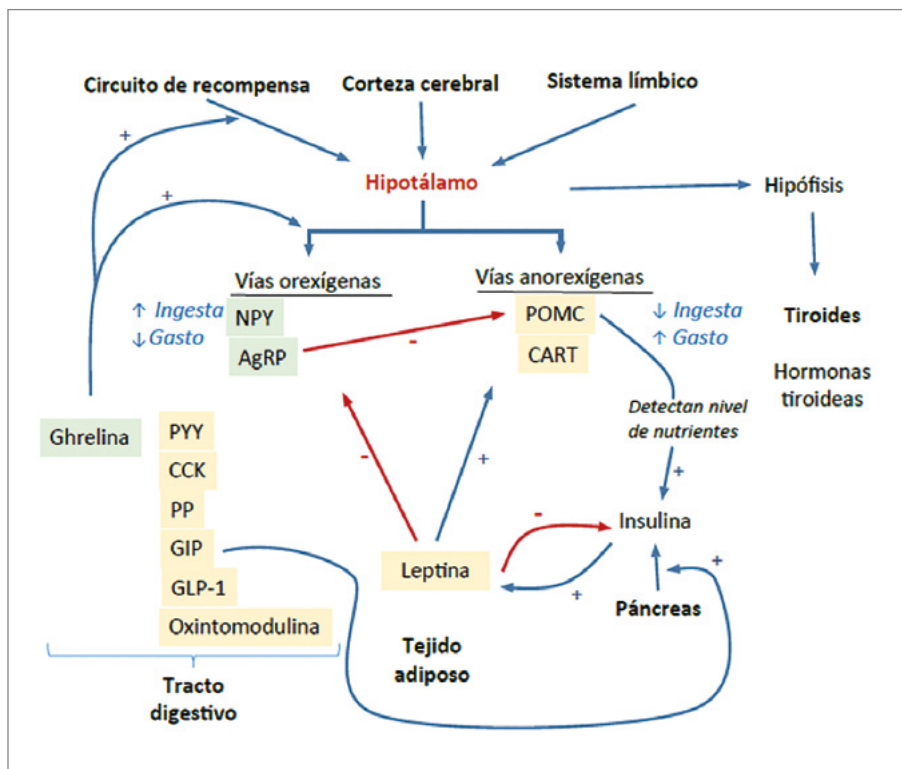
La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la **obesidad** –y, en parte, también el sobrepeso– como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. De forma más específica, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) define la obesidad como un porcentaje de masa grasa superior al 25 % en hombres y al 33 % en mujeres. Para su diagnóstico, cuando no se puede medir la masa grasa, se suele utilizar el índice de masa corporal (IMC), que debe ser $\geq 30 \text{ kg/cm}^2$, o el perímetro de la cintura, que se situará en $> 94 \text{ cm}$ en hombres y $> 80 \text{ cm}$ en mujeres.

Actualmente se considera que la obesidad no tiene una única causa, sino que está influenciada por multitud de factores (ambientales, genéticos, iatrogénicos, hormonales, etc.). Entre los factores ambientales sobresale una mayor disponibilidad de alimentos y un aumento progresivo del estilo de vida sedentario; no obstante, tales factores no afectan de la misma forma a todos los individuos, lo que remarca el papel desempeñado por la base genética individual.

La obesidad es, a su vez, un **factor de riesgo** para el desarrollo de múltiples enfermedades, como la diabetes tipo 2, las dislipemias y la hipertensión arterial, componentes todos ellos del denominado **síndrome metabólico**. Grosso modo, debe considerarse la obesidad como una enfermedad crónica que se caracteriza por una larga evolución antes de presentar complicaciones clínicas. Está relacionada con una gran cantidad de comorbilidades y discapacidad, así como con consecuencias negativas que afectan drásticamente a la calidad de vida de los pacientes.

La obesidad se considera como uno de los problemas de salud pública más

Figura 1. Esquema de la regulación fisiológica de la ingesta y el gasto energético. Se refleja la implicación de los distintos mediadores (excluyendo otras acciones que puedan tener sobre la digestión): en verde, agentes orexígenos, y en amarillo, anorexígenos. Tomada de (Díez *et al.*, 2019).
 AgRP: proteína relacionada con agouti; CART: transcrito regulado por cocaína y anfetamina; CCK: colecistocinina; GIP: polipéptido inhibitorio gástrico; GLP-1: péptido 1 similar al glucagón; NPY: neuropéptido Y; PP: polipéptido pancreático; POMC: proopiomelanocortina; PYY: péptido tirosina-tirosina.



importantes en la sociedad actual y conlleva un destacado gasto sanitario debido tanto a su elevada prevalencia como a las implicaciones de las enfermedades con las que se asocia y a las que acompaña. De acuerdo a los datos de la OMS¹, en 2022 una de cada ocho personas en el mundo eran obesas, una proporción que aumenta a una de cada seis entre los mayores de 18 años. En España, se ha estimado una prevalencia de obesidad del 18,7 % en personas mayores de 18 años (19,3 % en hombres y 18,0 % en mujeres) (AESAN, 2023).

Desde el punto de vista de la fisiopatología, la obesidad puede calificarse como un trastorno fundamentalmente **neurohumoral**. En la **regulación de la ingesta y del gasto energético** intervienen tanto el sistema ner-

vioso central (SNC) como el sistema endocrino, el tejido adiposo y el aparato digestivo. Estos, en conjunto, ponen en juego un amplio abanico de mediadores bioquímicos cuya acción da como resultado el equilibrio entre ingesta y gasto energético (**Figura 1**). Se trata de un sistema muy complejo, pero cuya desregulación por defectos hormonales (hipotiroidismo, hiper-cortisolismo, hiperinsulinismo primario, pseudohipoparatiroidismo) o genéticos (*síndromes de Bardet-Biedl* o de *Alström*, por ejemplo) se asocia solamente con un pequeño porcentaje de casos de obesidad.

El SNC es responsable de controlar la ingesta de alimentos y el gasto de energía por medio de diferentes mecanismos, que actúan sobre la ingestión de alimentos –calorías– a corto

¹ Disponibles en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

plazo y estimulan o inhiben la regulación de los depósitos de grasa corporal a largo plazo. Dentro del SNC, el **hipotálamo** juega un papel esencial en el control de la ingesta como centro nervioso integrador. Por un lado, recibe aferencias de la corteza cerebral, la cual integra sensaciones provenientes de la vista, el olfato, el gusto y el tacto, y por otro, del sistema límbico –centro controlador de las emociones– y de las vías dopaminérgicas del circuito de recompensa, en las que participan neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas, así como el sistema endocannabinoide; adicionalmente, el hipotálamo recibe aferencias del aparato digestivo, que regula la producción de neuropeptidos gástricos e intestinales que participan en el control de la ingesta.

En el *núcleo arcuato* hipotalámico encontramos dos poblaciones neuronales: una de ellas expresa y libera los péptidos orexígenos AgRP (proteína relacionada con agouti) y NPY (neuropéptido Y), y una segunda población que expresa los mediadores anorexígenos POMC (proopiomelanocortina, el precursor de la hormona estimulante de melanocitos α o MSH- α) y CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina). Estas neuronas se proyectan a otros núcleos hipotalámicos y reciben aferencias de los mismos. Así, los núcleos laterales se consideran los centros del hambre, y los ventromediales, de la saciedad; los núcleos paraventriculares ejercen un efecto inhibitorio sobre la ingesta, mientras que los dorsomediales la estimulan.

Por su parte, el **tejido adiposo** se comporta como un órgano endocrino, capaz de producir varias **adipocinas**, sustancias que afectan tanto a la regulación del apetito como a la respuesta tisular a la insulina y otras hormonas. Entre ellas se encuentra la **leptina**, que presenta una concentración proporcional a la masa grasa blanca e inhibe la lipogénesis

y estimula la lipólisis. Tras atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), aporta información a los núcleos hipotalámicos sobre el almacenamiento de energía en el organismo. Al unirse a su receptor disminuye la secreción de NPY y AgRP (antagonista de los receptores 3 y 4 de la α -MSH), estrechamente implicados en la regulación de la ingesta. A la vez, potencia las vías mediadas por POMC y CART. En definitiva, la leptina inhibe el apetito, aumenta el gasto energético y la lipólisis, y es capaz de activar el sistema nervioso simpático estimulando la liberación de tirotrópina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH).

El **síndrome de Bardet-Biedl** (SBB) es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de alrededor de 1 de cada 100 000 individuos, aunque en España, la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) estima una prevalencia de entre 1 y 9 casos por 1 000 000 de personas², lo que permite aproximar delimitar la cifra de afectados en nuestro país a alrededor de 50-500 casos. El SBB se asocia con mutaciones en determinados genes³ y hasta la fecha se han identificado más de una veintena de genes implicados en el desarrollo de la enfermedad. Dichos genes afectados se relacionan con la función de los cilios, estructuras microscópicas que se proyectan desde la superficie de muchas células y que se encuentran implicadas en la señalización celular, el desarrollo embrionario y el mantenimiento de varios tejidos.

Entre las principales manifestaciones clínicas del SBB se incluye con frecuencia la polidactilia o presencia de dedos adicionales, el hipogonadismo, la disfunción renal –la enfermedad renal crónica es uno de los principales factores de morbimortalidad en estos pacientes– o la **obesidad**, que se manifiesta desde la infancia. La relación entre el SBB y la obesidad se explica porque la disfunción ciliar afecta a la señalización de la leptina

a nivel hipotalámico, conduciendo a una alteración en la activación de las neuronas POMC, con una disminución de la inhibición del apetito y, por tanto, una mayor propensión a la ingesta de alimentos. Concretamente, la disfunción ciliar en el SBB afecta a los receptores hipotalámicos de leptina (LEPR), impidiendo que la leptina se una a ellos e inicie una cascada de señalización (a través de las vías JAK-STAT, MAPK y PI3K) que resulta en la activación de las neuronas hipotalámicas que producen POMC, que es posteriormente procesada por la enzima PCSK1 (proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 1) para producir hormonas activas, como la ACTH y las melanocortinas (MC), de entre las cuales la hormona estimulante de los melanocitos alfa (MSH- α) juega un papel fundamental en la supresión del apetito al interactuar con el receptor de la melanocortina 4 (MC4R).

La obesidad asociada a alteraciones de pérdida de función en los genes que codifican para POMC, PCSK1 o LEPR podrían ser incluso menos frecuentes que los casos asociados al SBB. Aunque no existen registros sobre la incidencia de obesidad asociada a estas alteraciones, los casos reportados en la literatura científica hasta la fecha se reducen a aproximadamente 100 por deficiencia de POMC o PCSK1 y a menos de 90 por deficiencia de LEPR. Se ha estimado una prevalencia en Europa de 998 casos de obesidad asociada a deficiencia de LEPR –aproximadamente 1,34 casos por millón de habitantes– (EMA, 2021).

Tanto el SBB como otras alteraciones genéticas que resultan en la deficiencia o disfunción de POMC o LEPR son muy poco comunes, y hasta la fecha no se ha dispuesto de ningún tratamiento específico que permita tratar de manera satisfactoria la obesidad en los pacientes afectados.

2 Dato disponible en: <https://www.enfermedades-raras.org/enfermedades-raras/patologias/bardet-biedl-sindrome-de>.

3 Estos genes se designan con las siglas de la enfermedad en inglés como BBS1, BBS2, etc., y codifican para proteínas del mismo nombre (BBS1, BBS2...).

Acción y mecanismo

Setmelanotida es un nuevo fármaco antiobesidad de acción central que actúa como agonista selectivo de los receptores de melanocortina 4 (MC4R), interaccionando con ellos de manera similar al MSH- α , ligando natural que conduce a un efecto anorexígeno. De este modo, el fármaco restablece la señalización POMC-MC4R, que favorece la pérdida de peso al incrementar el gasto energético y resulta esencial en la reducción de la ingesta al mediar la transmisión neuronal de la

sensación de saciedad. Con base en mecanismo, setmelanotida ha sido autorizada en un medicamento con designación huérfana para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociados al *síndrome de Bardet-Biedl*, déficit debido a mutaciones bialélicas de pérdida de función genéticamente confirmadas de proopiomelanocortina (POMC), incluido PCSK1, o de receptores de leptina (LEPR), en adultos y niños mayores de 6 años.

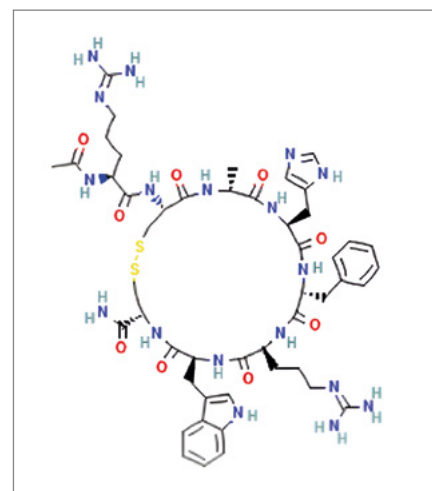
La capacidad de setmelanotida para activar de forma selectiva el receptor 4 de melanocortina (MC4R) ha sido estudiada *in vitro* durante su desarrollo preclínico, evidenciándose una K_i de 2,1 nM y una EC_{50} de 0,27 nM, que contrasta con una EC_{50} de 5,8 nM y 5,3 nM para los receptores MC1R y MC3R, respectivamente, indicativas de una capacidad de activación sobre ellos unas 20 veces inferior respecto a su diana MC4R, y que es todavía inferior para los receptores MC2R y MC5R (EMA, 2021).

Aspectos moleculares

El nuevo fármaco es, desde el punto de vista de su estructura química (Figura 2), el (2-8) disulfuro cíclico de acetil-L-arginil-L-cisteinil-D-alanil-L-histidinil-D-fenilalanil-L-arginil-L-triptofanil-L-cisteinamida, y se corresponde con la fórmula molecular $C_{49}H_{68}N_{18}O_9S_2$. La base libre cuenta con un peso molecular de 1117,3 g/mol y se presenta en estado puro como un polvo blanco o blanquecino. La molécula exhibe estereoisomería debido a la presencia de ocho centros quirales.

Se ha podido demostrar que la unión de setmelanotida a MC4R se produce mediante el establecimiento de múltiples interacciones entre el fármaco y residuos aminoácidos del dominio extracelular de las hélices transmembrana del receptor. Concretamente, interacciona con residuos de histidina (H₂₆₄) y fenilalanina (F261) de la sexta hélice transmembrana (TM6), establece enlaces de hidrógeno con un residuo de treonina (T101) en la TM2 y también un calcio (Ca^{2+}), que actúa como cofactor necesario para la activación del receptor (Heyder *et al.*, 2021).

Figura 2. Estructura química de setmelanotida.



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de setmelanotida, administrada por vía subcutánea, han sido adecuadamente examinadas en tres estudios pivotaes en pacientes obesos de 6 años o más que han incluido, res-

pectivamente, a individuos con SBB, con deficiencia de POMC (o PCSK1), o con deficiencia de LEPR debidas a mutaciones de pérdida de función en los genes que codifican para estos polipéptidos y proteínas.

En **pacientes con SBB**⁴, se dispone de los resultados de un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico e internacional dividido en tres fases, de las cuales la primera tuvo un diseño doble ciego y fue controlada con

⁴ Se incluyó a 6 pacientes con síndrome de Alström, una alteración genética que, como el SBB, cursa con obesidad relacionada con la disfunción ciliar. Sin embargo, los resultados en esta cohorte de pacientes se consideraron inconcluyentes y, dado que el medicamento no cuenta con indicación en el tratamiento de la obesidad asociada a este síndrome, no se comentarán en esta revisión.

placebo (en adelante, estudio SBB). La primera fase tuvo una duración de 14 semanas, con escalada de dosis hasta recibir todos los participantes una dosis de 3 mg/día en la tercera semana; esta primera fase se continuó con un periodo abierto de 52 semanas de duración (38 en la segunda fase, al final de la cual se realizó el análisis principal, y 14 en la tercera fase) en el cual todos los pacientes recibieron setmelanotida (3 mg en una administración diaria).

El estudio incluyó a pacientes con diagnóstico clínico de SBB o *síndrome de Alström* y obesidad, definida esta como un peso superior al percentil 97 en pacientes menores de 16 años, y como un IMC ≥ 30 kg/m² en pacientes de ≥ 16 años de edad. Habiéndose excluido candidatos que hubieran recibido tratamiento para la obesidad en los 3 meses previos y que pudieran afectar al resultado del estudio, la población por intención de tratar (ITT) estuvo compuesta por 28 pacientes con SBB mayores de 12 años.

En pacientes con deficiencia de POMC o LEPR, se dispone de los

resultados de dos estudios de fase 3 e idéntico diseño: multicéntrico, multinacional, abierto y no aleatorizado, de 1 año de duración (en adelante, estudio POMC y estudio LEPR, respectivamente). Ambos constaron de una primera fase variable de entre 2 y 12 semanas de titulación de dosis hasta alcanzar la dosis terapéutica óptima⁵; la segunda fase se compuso de un periodo abierto hasta completar 12 semanas de tratamiento a la dosis óptima (2 semanas de la primera fase + 10 semanas adicionales) y siguió con un periodo doble ciego de retirada de 8 semanas de duración, a partir del cual solo se mantuvo en el estudio para continuar con el tratamiento a los pacientes que habían logrado una pérdida de al menos 5 kg (o el 5 % si el basal era < 100 kg), y terminó con una fase de tratamiento abierta, hasta completar 52 semanas desde el momento en que cada paciente alcanzó la dosis óptima.

En estos dos estudios se incluyó a pacientes con obesidad, definida como un peso superior al percentil 95 en pacientes menores de 18 años, y como un IMC ≥ 30 kg/m² en pacientes de 18 o más años. Se excluyó a candidatos

que hubieran realizado dieta o un régimen de ejercicio con el que hubieran conseguido perder o estabilizar peso en los 2 meses previos al inicio de los estudios. Con esos condicionantes, el estudio pivotal en pacientes con deficiencia de POMC contó con 10 participantes, mientras que el estudio en pacientes con deficiencia de LEPR contó con 11 participantes.

Considerados en conjunto, la variable principal de eficacia en los tres estudios pivotaes que sustentaron la autorización de setmelanotida fue la proporción de pacientes (de 12 años o más en el estudio en pacientes con SBB) con una pérdida de al menos el 10 % del peso corporal en la semana 52 de tratamiento respecto a la línea de base. Entre las principales características basales de los participantes, se puede destacar un IMC medio de entre 40 y 48 kg/m², con mayor proporción de mujeres en los estudios pivotaes en pacientes con SBB y deficiencia de LEPR (60 %) y de varones en el estudio en pacientes con deficiencia de POMC (60 %). La puntuación basal de la escala validada EDA (*Escala Diaria de Apetito*)⁶ se situó entre 5,7 y 6,8 puntos.

Tabla 1. Principales resultados de eficacia de setmelanotida en los estudios pivotaes.

	Estudio SBB (N= 28) (Haqq <i>et al.</i> , 2022)	Estudio POMC (N= 10) (Clément <i>et al.</i> , 2020)	Estudio LEPR (N= 11) (Clément <i>et al.</i> , 2020)
Pacientes con pérdida ≥ 10 % del peso corporal respecto al basal, semana 52 – n (%)	10 (35,7 %)	8 (80,0 %)	5 (45,5 %)
IC _{95%} *	18,6 – 55,9	49,31 – 96,32	19,96 – 72,88
Valor de p	0,0002	< 0,0001	< 0,0001

*Se calculó un IC_{95%} en los estudios en pacientes con deficiencia de POMC o de LEPR.

En los tres estudios, setmelanotida se asoció con una pérdida de peso estadísticamente significativa respecto al basal, si bien la proporción de

pacientes con respuesta a la variable principal fue heterogénea (Tabla 1).

En relación con los objetivos secundarios, también determinados a la semana 52, la variación media de peso respecto al promedio basal en el

5 La dosis óptima se definió como la dosis que en cada paciente permitía obtener una pérdida de 2-3 kg de peso en 2 semanas en adultos y 1-2 kg en la población pediátrica, y una disminución de la puntuación en la Escala Diaria de Apetito de 0-2 puntos, hasta una dosis máxima de 3 mg/día en una única administración.

6 La Escala Diaria de Apetito (EDA) consiste en una puntuación entre 0 (ausencia completa de hambre) y 10 (mayor nivel de hambre posible). Se solicitó que los pacientes de 12 años o mayores sin alteraciones cognitivas utilizaran esta escala para puntuar el mayor nivel de hambre experimentado cada día.

estudio SBB fue de -6,47 % (desviación estándar, DE: 6,97; IC_{95%} -9,17-3,77; p< 0,0001). En la EDA, la variación media respecto a la puntuación media del periodo basal (6,8) fue de -30,45 % (DE: 26,48; IC_{95%}: -45,74-15,16; p= 0,0004). En cuanto al objetivo de reducción de ≥ 25 % en la puntuación media semanal de la EDA, la proporción de respuesta fue del 57,1 % (IC_{95%} 28,9-82,3; p< 0,0001).

En el estudio POMC se observó una reducción media del peso corporal del 25,6 % (IC_{90%} 21,98-28,80; p< 0,0001), y la reducción de la puntuación EDA respecto al nivel basal fue del 27,1 % (IC_{90%} 14,96-40,58; p= 0,0005), mientras que en el estudio LEPR los participantes experimentaron una reducción media del 12,5 % de peso corporal (IC_{90%} 8,83-16,10; p< 0,0001) y la reducción de la puntuación EDA alcanzó el 43,7 % (IC_{90%} 29,09-54,76; p< 0,0001).

Para el análisis de la **seguridad** del nuevo fármaco, se dispone de datos de 476 pacientes que recibieron al menos una dosis durante su desa-

rollo clínico, de los cuales 233 son pacientes con obesidad por alguna alteración genética. La duración mediana de la exposición en el total de pacientes tratados fue de 54 días, y aproximadamente el 75 % fue tratado durante menos de 3 meses (únicamente 55 pacientes, el 11,5 %, recibieron el fármaco durante 12 meses o más).

El 89,5 % de los individuos tratados experimentó al menos un evento adverso, siendo los más comunes la hiperpigmentación cutánea (48,1 %), náuseas (33,0 %), dolor de cabeza (26,3 %), eritema en el lugar de inyección (23,9 %) y prurito en el lugar de inyección (17,4 %). De los trastornos considerados relacionados con el fármaco en estudio, notablemente frecuentes (80,0 %), el más común fue también la hiperpigmentación cutánea (prácticamente todos los casos se consideraron relacionados con setmelanotida), seguido de las reacciones en el sitio de inyección (37,0 %) y las náuseas (28,8 %). Se observaron eventos graves en el 5 % de los pacientes, pero en los estu-

dios pivotaes ninguno se consideró relacionado con el fármaco.

Entre los eventos de especial interés, además de la hiperpigmentación, las náuseas y las reacciones en el sitio de inyección, se consideraron los eventos sexuales, como erección del pene o incremento de la erección (19 % y 7 % de los participantes varones, respectivamente), que fueron leves o moderados en intensidad. Otros eventos de especial interés presentaron una incidencia muy baja (hipertensión: 1 %; depresión: 3 %; ideación suicida: 0,8 %).

Aspectos innovadores

Setmelanotida es un nuevo fármaco antiobesidad de acción central que actúa como agonista selectivo de los receptores de melanocortina 4 (MC4R), interaccionando con ellos de manera similar al MSH- α , ligando natural que conduce a un efecto anorexígeno. Así, el fármaco restablece la señalización POMC-MC4R, que favorece la pérdida de peso al incrementar el gasto energético y resulta esencial en la reducción de la ingesta al mediar la transmisión neuronal de la sensación de saciedad. Con base en este mecanismo, el medicamento, designado huérfano, ha sido aprobado para el tratamiento por vía subcutánea de la obesidad y el control del hambre asociados al *síndrome de Bardet-Biedl*, déficit debido a mutaciones bialélicas de pérdida de

función genéticamente confirmadas de proopiomelanocortina (POMC), incluido PCSK1, o de receptores de leptina (LEPR), en adultos y niños mayores de 6 años.

La eficacia clínica de setmelanotida parece bien caracterizada por datos derivados de tres ensayos pivotaes en pacientes obesos con SBB, deficiencia de POMC o deficiencia de LEPR, respectivamente. Esos estudios tuvieron por objetivo principal evaluar la respuesta al fármaco definida como la pérdida de al menos un 10 % del peso corporal tras 52 semanas de tratamiento con una pauta de 3 mg/día en pacientes con SBB y a la dosis determinada como óptima (máximo de 3 mg/día) en pacientes con deficiencia de POMC o LEPR.

Los resultados revelan que la proporción de respuesta a la variable principal fue muy dispar: del 36 % en el estudio SBB, del 46 % en el estudio LEPR y del 80 % en el estudio POMC. En promedio, la administración de setmelanotida permitió reducir el peso corporal en un 6,5 % (estudio SBB), un 25,6 % (estudio POMC) y un 12,5 % (estudio LEPR), en consonancia con una reducción del apetito determinada mediante la Escala Diaria de Apetito (EDA).

La principal limitación de la evidencia viene definida por la reducida muestra en cada uno de los estudios, que merma la robustez del análisis estadístico y, por tanto, dificulta la interpretación de los datos de eficacia, si bien esa reducida muestra está

justificada por la condición rara o ultra-rara de las enfermedades consideradas. De este modo, la diferencia observada en la respuesta entre las distintas cohortes de pacientes, que oscila más de 40 puntos porcentuales (del 36 % en SBB hasta el 80 % en deficiencia de POMC), podría deberse a una mayor eficacia del fármaco en un trastorno concreto, si bien no es posible por ahora establecer una conclusión al respecto. Tampoco se puede determinar, en vista de los datos disponibles, el mantenimiento del efecto en un tratamiento que no resulta curativo y que previsiblemente deberá ser administrado de forma crónica. Tampoco se ha establecido claramente el beneficio clínico asociado a la pérdida de peso, por ejemplo, en la mejora de la calidad de vida o de las comorbilidades relacionadas con la obesidad (por ejemplo, hipertensión arterial, diabetes o dislipemia), que serían variables más relevantes clínicamente.

En relación con la administración crónica de setmelanotida, cabe también resaltar su designación como medicamento hospitalario, lo cual, unido a la necesidad de administración diaria, podría suponer una barrera para una adecuada adherencia y, en consecuencia, para optimizar la eficacia del tratamiento.

Los aspectos de seguridad, con las mismas limitaciones de muestra y periodo de seguimiento comentadas, parecen indicativos de un perfil toxicológico benigno, en el que destacan eventos adversos frecuentes, muchos relacionados con el tratamiento (80 %), pero que son por lo general de intensidad leve o moderada. Destacan entre ellos los trastornos de hiperpigmentación de la piel (48 %), esperables dado el mecanismo de

acción de setmelanotida⁷, las náuseas (33 %), el dolor de cabeza (26 %) y las reacciones en el lugar de inyección (eritema: 24 %; prurito: 17 %). Los datos relativos a un uso prolongado son muy limitados y, por ejemplo, se desconoce el riesgo de desarrollo de melanoma asociado a los trastornos de hiperpigmentación tras la exposición crónica al fármaco (EMA, 2021). En los estudios pivotaes no se detectó la presencia de anticuerpos anti-setmelanotida en ningún paciente (AEMPS, 2023a; AEMPS, 2023b).

Con la cautela que exige la interpretación de unos resultados afectados por las limitaciones mencionadas, setmelanotida es el primer fármaco dirigido a tratar la obesidad asociada al SBB y a la deficiencia de POMC o LEPR, incorporando un novedoso mecanismo de acción. En ausencia de medidas alternativas eficaces de tipo farmacológico, quirúrgico (como la cirugía bariátrica) o de estilo de vida (como la dieta hipocalórica y el ejercicio físico), setmelanotida es el único tratamiento que ha probado eficacia en la reducción de peso en la obesidad asociada a estas alteraciones genéticas. En todo caso, tanto las incertidumbres asociadas a la magnitud de su efecto y a la relevancia clínica de éste como la previsible carga de hospitalización por la restricción del medicamento –de administración subcutánea diaria– al ámbito hospitalario atenúan el grado de innovación que implica su incorporación.

7 Además de la supresión del apetito, la interacción entre MSH- α y MC4R estimula la melanogénesis o síntesis de melanocitos, por lo que favorece la pigmentación cutánea.

Valoración

Setmelanotida

▼ **IMCIVREE®** (*Rhythm Pharmaceuticals Netherlands BV*)

Grupo Terapéutico (ATC): A08AA12. PRODUCTOS CONTRA LA OBESIDAD DE ACCIÓN CENTRAL.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociados al síndrome de Bardet-Biedl, déficit debido a mutaciones bialélicas de pérdida de función genéticamente confirmadas de proopiomelanocortina (POMC), incluido PCSK1, o de receptores de leptina (LEPR), en adultos y niños mayores de 6 años.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica de Imcivree® (setmelanotida). 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211564001/FT_1211564001.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de setmelanotida (Imcivree®) en el tratamiento de la obesidad por deficiencia de POMC o LEPR. IPT-159/V1/08092023. 2023a. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-159-Imcivree-setmelanotida-obesidad.pdf>.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de setmelanotida (Imcivree®) para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociados al síndrome de Bardet-Biedl. IPT-169/V1/18092023. 2023b. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-169-Setmelanotida-imcivree-obesidad.pdf>.

Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN).

Estudio ENE-COVID: Situación ponderal de la población adulta en España. Informe. 2023. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/ENE_COVID_ADULTOS_FINAL.pdf.

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. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.

Díez LM, Díaz O, Dévora C, Fernández del Pozo MB. Nutrición y obesidad. En: *Trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2019; p. 323-54.

European Medicines Agency (EMA). Imcivree®. European Public

Assessment Report (EPAR). 2021. EMA/CHMP/319064/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imcivree-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno

GÁ, Poitou C *et al.* Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(12): 859-68. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00277-7. Errata en: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11(2): e2.

Heyder NA, Kleinau G, Speck D, Schmidt A, Paisdzior S, Szczepek

M *et al.* Structures of active melanocortin-4 receptor-Gs-protein complexes with NDP- -MSH and setmelanotide. *Cell Res.* 2021; 31(11): 1176-89. DOI: 10.1038/s41422-021-00569-8.