

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-169/V1/18092023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de setmelanotida (Imcivree®) para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociados al síndrome de Bardet-Biedl

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

Fecha de corrección de erratas: 21 de septiembre de 2023 (ver al final)

## Introducción

El síndrome de Bardet-Biedl (SBB) es una enfermedad genética rara, multisistémica, pleiotrópica y de carácter autosómico recesivo. El SBB ocurre debido a mutaciones en los genes BBS, que codifican distintas proteínas relacionadas con los cilios, por lo que se considera una ciliopatía primaria.

Hasta la fecha, se han identificado 24 genes relacionados con el SBB, los cuales exhiben variabilidad en su expresión y penetrancia incompleta<sup>1,2,3</sup>. Entre ellos, las mutaciones en los genes BBS1 a BBS18 representan el 70-80% en la población europea y caucásica, siendo las mutaciones en los genes BBS1 y BBS10 las más comunes en esta población, con una contribución del 40-50% en la población del norte de Europa<sup>4,5</sup>.

Bajo condiciones normales, la leptina, hormona producida básicamente por células adiposas, estimula la expresión genética en las neuronas pro-opiomelanocortina (POMC), promoviendo la secreción de la hormona estimulante de alfa-melanocitos ( $\alpha$ -MSH). La  $\alpha$ -MSH estimula el MC4R (receptor de melanocortina tipo 4) que se encuentra en las neuronas de segundo orden del núcleo paraventricular del hipotálamo, produciendo una disminución del apetito y del peso, e incrementando el gasto energético. En el SBB, se produce una alteración o déficit del transporte del receptor de leptina (LEPR) de las neuronas POMC, que a su vez reduce la estimulación del MC4R en las neuronas de segundo orden, con un incremento del apetito, reducción del gasto energético y aumento del peso. La presentación clínica es muy variable, incluso dentro de la misma familia. Se caracteriza por presentar obesidad central marcada e hiperfagia, así como otras alteraciones no relacionadas directamente con alteraciones del hipotálamo, como son la distrofia retiniana, polidactilia o braquidactilia o sindactilia, anomalías genitourinarias y renales, problemas de aprendizaje, problemas cardiacos, hipogonadismo y otras manifestaciones como diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia<sup>6,7,8,9</sup>. La distrofia retiniana y la obesidad son las manifestaciones

más comunes, y también se observan en otras ciliopatías, lo cual sugiere un papel crucial de las proteínas ciliares en la retina y en la regulación de la homeostasis energética<sup>10,11</sup>.

El diagnóstico clínico se realiza de acuerdo a la presencia de 4 criterios mayores o 3 mayores y 2 menores según Beales (tabla 1)<sup>2,12</sup>. El diagnóstico clínico puede ser confirmado con el diagnóstico genético para la identificación de las mutaciones en los principales genes descritos anteriormente. La Endocrine Society junto con la European Society of Endocrinology y la Pediatric Endocrine Society recomiendan la realización de pruebas genéticas en pacientes con obesidad grave de inicio precoz (antes de los 5 años), y que presentan características clínicas de síndromes genéticos de obesidad (en particular, hiperfagia extrema) y/o antecedentes familiares de obesidad extrema<sup>13</sup>.

**Tabla 1.** Criterios para el diagnóstico del Síndrome de Bardet-Biedl.

Criterios Mayores	Criterios Menores
Distrofia retiniana	Trastornos del lenguaje
Obesidad central	Estrabismo/cataratas/astigmatismo
Problemas de aprendizaje	Braquidactilia/ sindactilia
Malformaciones renales	Retraso en el desarrollo
Hipogonadismo (varones), anomalías genitales (mujeres)	Apiñamiento dental/paladar ojival
Polidactilia	Poliuria/polidipsia
	Anomalías cardíacas congénitas/hipertrofia VI
	Diabetes Mellitus
	Fibrosis hepática
	Espasticidad leve sobre todo EEII
	Ataxia/ problemas de coordinación

La obesidad es una característica que se encuentra en el 88% de los pacientes con SBB<sup>14</sup>. El peso al nacimiento suele estar dentro de los límites normales, o en el límite superior de lo normal. Más de un tercio de los pacientes con SBB y peso normal al nacer desarrollan sobrepeso u obesidad al año de edad. Aproximadamente el 55% de los niños con SBB presentan sobrepeso u obesidad a los 2 años de edad, y su aumento de peso se acelera

especialmente durante la edad preescolar. Este atípico inicio temprano de la obesidad es característico en niños con SBB en comparación con la obesidad infantil común, lo que sugiere la necesidad de considerar la evaluación diagnóstica de SBB u otros síndromes raros de obesidad en niños con obesidad por debajo de los 6 años. Al igual que en la obesidad infantil, los niños con SBB en edades comprendidas entre 2 y 11 años suelen ser un poco más altos que la media, pero su altura suele normalizarse en la adolescencia. Sin embargo, las puntuaciones z-score del índice de masa corporal (IMC) persisten en un nivel  $>2$  desviaciones estándar (DE) por encima de la mediana del conjunto de datos de referencia de la OMS<sup>15</sup>. En los adultos, la obesidad es especialmente troncal, pero en los niños se distribuye uniformemente por todo el cuerpo. El valor medio del IMC es de  $35,7 \pm 7,8 \text{ kg/m}^{2,7,11}$ .

El SBB es una enfermedad rara. En los Estados Unidos la prevalencia se ha estimado en 1/100.000. Si bien los datos epidemiológicos son limitados en Europa, se ha estimado una prevalencia de 1 entre 125.000-160.000. En Dinamarca es de 1/59.000 y de 1/45.000-66.000 en la Isla de la Reunión, Francia (debido a un efecto fundador)<sup>3,11,16</sup>.

La obesidad y el sobrepeso tienen un impacto negativo en las funciones fisiológicas del organismo, aumentando el riesgo para diversas enfermedades, con un aumento de la mortalidad y diferentes grado de discapacidad<sup>17,18,19</sup>. Entre las enfermedades más comunes relacionadas con la obesidad y el sobrepeso, se incluyen la diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, la esteatosis hepática, las apneas del sueño, las enfermedades osteoarticulares, entre otras<sup>20,21</sup>. A su vez, la obesidad y la adiposidad están relacionadas con un aumento del riesgo de padecer diferentes tipos de cáncer<sup>22</sup>. Todas estas complicaciones se traducen en un elevado empleo de recursos sanitarios<sup>23</sup>.

La prevención y tratamiento de la obesidad y el sobrepeso debe enfocarse desde distintos aspectos entre los que se incluye conseguir y mantener un estilo de vida saludable: alimentación y ejercicio principalmente. La investigación sobre los mecanismos moleculares de la obesidad ha avanzado gracias a la evolución y disponibilidad de las pruebas genéticas. Este progreso ha permitido identificar diferentes formas clínicas de la enfermedad, dependiendo de los genes involucrados. La obesidad poligénica, la forma más común, es resultado de múltiples mutaciones genéticas que tienen un impacto combinado sobre el fenotipo. Por otro lado, la obesidad monogénica, una forma rara y grave, se produce debido a una única mutación genética patogénica. Algunos ejemplos incluyen mutaciones en los genes que codifican la leptina, el receptor de leptina (LEPR) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R).

Actualmente, setmelanotida es el único medicamento autorizado en la Unión Europea (UE) para tratar la obesidad y controlar el apetito en pacientes con SBB. Existen otros medicamentos autorizados en la UE para el tratamiento general de la obesidad en adultos,

cuyos mecanismos de acción difieren significativamente del de setmelanotida. ya que no actúan sobre los defectos en la señalización de la vía de melanocortina 4 (MC4), responsables del apetito insaciable y obesidad extrema en pacientes con SBB. Estos medicamentos son: orlistat<sup>24</sup> (inhibidor potente, específico y de larga acción de las lipasas gastrointestinales), la combinación de naltrexona y bupropión<sup>25</sup> (un antagonista de los receptores opioides  $\mu$ , y un inhibidor débil de la recaptación neuronal de la dopamina y la norepinefrina, respectivamente), liraglutida<sup>26</sup> (un análogo acilado humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), y semaglutida<sup>27</sup>. No existe evidencia en la actualidad, de que los medicamentos y procedimientos utilizados para tratar la obesidad, incluida la cirugía bariátrica, sean efectivos en pacientes con SBB.

## Setmelanotida (Imcivree®)<sup>28</sup>

Setmelanotida está indicada para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociados al SBB, déficit debido a mutaciones bialélicas de pérdida de función genéticamente confirmada de proopiomelanocortina (POMC), incluido PCSK1, o de receptores de leptina (LEPR), en adultos y niños mayores de 6 años.

El objeto del presente informe es la indicación de setmelanotida para el tratamiento de la obesidad y control del apetito asociado al SBB genéticamente confirmado.

Setmelanotida se presenta como solución inyectable. Cada vial contiene 10 mg de setmelanotida que debe administrarse una vez al día por vía subcutánea, al principio del día (para maximizar la reducción del hambre durante el período de vigilia), con independencia del horario de las comidas.

La posología en adultos y niños de 16 a 17 años consiste en una dosis inicial con una inyección subcutánea de 2 mg una vez al día durante 2 semanas. Después de 2 semanas, si setmelanotida es bien tolerada, la dosis puede aumentarse a 3 mg una vez al día.

La posología en pacientes de 6 a <16 años consiste en una dosis inicial con una inyección subcutánea de 1 mg una vez al día durante una semana. En la semana 2 la dosis puede aumentarse a 2 mg una vez al día; si setmelanotida es bien tolerada, la dosis puede aumentarse a 3 mg una vez al día a partir de la semana 3.

Después de la dosis inicial, si una dosis posterior no se tolera, se debe reducir al nivel de dosis anterior. Si se tolera la dosis reducida, se continuará el ajuste de la dosis.

La pérdida de peso y el control del apetito asociados con la setmelanotida pueden mantenerse siempre que el tratamiento continúe de forma ininterrumpida. Si el tratamiento se interrumpe o si no se mantiene el cumplimiento de la pauta posológica, los síntomas de obesidad y/o de aumento de apetito en el SBB reaparecerán.

Setmelanotida fue designado medicamento huérfano el 14 de julio de 2016 para el tratamiento de la deficiencia de POMC, el 19 de noviembre de 2018 para el tratamiento de la deficiencia LEPR y 21 de agosto de 2019 para el SBB.

## Farmacología<sup>28</sup>

La setmelanotida es un agonista selectivo de los receptores de MC4. A nivel cerebral, los receptores de MC4 intervienen en la regulación del apetito, la saciedad y el gasto energético. En las formas genéticas de obesidad asociada a una activación insuficiente de los receptores de MC4, se considera que la setmelanotida restablece la actividad de la vía mediada por los receptores de MC4 activando de manera directa los receptores neuronales MC4 del hipotálamo, produciendo una reducción del apetito y favoreciendo la pérdida de peso mediante una menor ingesta calórica y un mayor gasto energético.

Aunque con menos afinidad, setmelanotida es un agonista selectivo de otros receptores de melanocortina, como son los receptores de melanocortina 1 (MC1). Los receptores de MC1 se expresan en los melanocitos y su activación produce una acumulación de melanina y una mayor pigmentación de la piel con independencia de la exposición a luz ultravioleta.

## Eficacia<sup>16,28,29,30,31</sup>

La eficacia y seguridad de setmelanotida, en el tratamiento de la obesidad y control del apetito en pacientes mayores de 6 años, con SBB con obesidad moderada o grave, se evaluó en el ensayo clínico RM-493-023 (Estudio 3).

Es un estudio de fase III, aleatorizado, controlado con placebo en el periodo inicial de 14 semanas, multicéntrico, internacional, que consta de 3 periodos.

- Periodo 1 (controlado con placebo y doble ciego): los participantes fueron aleatorizados en una relación 1:1 a recibir setmelanotida o placebo una vez al día por vía subcutánea durante 14 semanas. Hubo estratificación por edad ( $\geq 12$  o  $< 12$  años) y por enfermedad (SBB o síndrome de Alström [SA]). Los participantes  $< 16$  años asignados a setmelanotida recibieron una dosis inicial de 1 mg una vez al día la primera semana, aumentándose a 2 mg la segunda semana y a 3 mg al inicio de la tercera semana. Por otro lado, los participantes  $\geq 16$  años asignados a setmelanotida recibieron una dosis inicial de 2 mg durante 2 semanas, aumentándose a 3 mg la tercera semana.
- Periodo 2: ensayo abierto de 38 semanas de duración. Todos los pacientes recibieron setmelanotida. Para garantizar el enmascaramiento durante este periodo, se estableció una dosis diana de 3 mg, siguiendo el mismo esquema de escalado utilizado en el periodo 1. El análisis principal se realizó a la semana 52 tras este periodo 2.

- El periodo 3 continuó siendo abierto; los participantes continuaron recibiendo setme-  
lanotida durante 14 semanas adicionales.

Véase el diseño del estudio en la figura 1 en el anexo.

Los principales criterios de inclusión para participar en el estudio fueron:

- Tener diagnóstico clínico de SBB según Beales, 1999 (tabla 1) (con 4 criterios mayores o 3 criterios mayores y 2 menores), o diagnóstico de SA según Marshall, 2007 (utilizando criterios mayores y menores ajustados por edad)<sup>12,32</sup>.
- Edad  $\geq 6$  años.
- Obesidad, definida como IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> para pacientes  $\geq 16$  años de edad o peso  $>$ per-  
centil 97 para la edad y sexo, utilizando evaluaciones según tablas de crecimiento para  
los menores de 16 años.
- Las mujeres en edad fértil o parejas de mujeres en edad fértil debían aceptar el uso  
de métodos anticonceptivos de acuerdo con el protocolo.

Los principales criterios de exclusión para participar en el estudio fueron:

- Haber realizado dieta y/o actividad física intensa, dentro de los últimos 2 meses, que  
haya resultado en una pérdida de peso  $>2\%$ , con o sin el uso de productos para la  
pérdida de peso, incluyendo productos de fitoterapia.
- Uso actual o en los últimos 3 meses de cualquier medicamento, incluyendo los  
aprobados para tratar la obesidad, que pudieran tener influencia sobre los resultados  
de eficacia de este estudio (p. ej., orlistat, lorcaserina, fentermina-topiramato,  
naltrexona-bupropión, liraglutida). Los pacientes que recibían una dosis y un régimen  
estable (durante al menos 2 meses) de medicamentos para tratar el trastorno por  
déficit de atención con hiperactividad (TDAH) podían inscribirse en el estudio siempre  
que aceptaran permanecer con la misma dosis y el mismo régimen durante el  
estudio. Los agonistas del receptor GLP1 podían ser usados en las dosis aprobadas  
para el tratamiento de la diabetes mellitus (dosis máxima diaria de liraglutida 1,8 mg).
- Cirugía previa de *bypass* gástrico con un resultado de una pérdida de peso  $>10\%$   
mantenida desde la intervención, sin evidencia de nueva ganancia de peso.
- Diagnóstico de esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de personalidad u otros  
trastornos recogidos en la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de  
trastornos mentales (DSM-V) que el investigador considerara que pudieran interferir  
significativamente con el cumplimiento del estudio.

- Enfermedad pulmonar, cardíaca u oncológica actual clínicamente significativa, considerada lo suficientemente grave como para interferir con el estudio y/o confundir los resultados.
- Alteración hepática significativa o seguimiento hepático por alteración en las pruebas hepáticas por otra etiología distinta a enfermedad de hígado graso no alcohólica.
- Insuficiencia renal moderada a grave definida con un filtrado glomerular (FG) < 30 mL/min.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes  $\geq 12$  años de edad en el inicio, que consiguen una reducción  $\geq 10\%$  de su peso corporal basal (es decir, "responden") después de  $\sim 52$  semanas de tratamiento con setmelanotida, evaluada en la población por intención de tratar (ITT).

Las variables secundarias clave consideradas en pacientes de  $\geq 12$  años de edad tras  $\sim 52$  semanas de tratamiento con setmelanotida), fueron: la variación del porcentaje medio de peso respecto al peso corporal basal, la variación del porcentaje medio de la escala de hambre diaria respecto a la media semanal basal, y la proporción de pacientes que consigue una mejoría del  $\geq 25\%$  en la media semanal de la escala de hambre diaria. Todas estas variables fueron evaluadas en la población ITT.

Otras variables secundarias, evaluadas en pacientes  $\geq 12$  años de edad, comparado con placebo a las 14 semanas fueron: la variación del porcentaje medio respecto al peso corporal basal y la variación del porcentaje medio respecto a la media semanal basal en la escala de hambre diaria.

Además de la pérdida total de peso en pacientes adultos, se evaluaron reducciones en el IMC, la puntuación de IMC-Z y el percentil 95 del IMC en pacientes pediátricos con SBB para una evaluación más precisa de la intervención en pacientes en crecimiento.

Las variables exploratorias incluyen varios parámetros de composición corporal / metabólicos, y cambios en la depresión o tendencias suicidas.

En los participantes  $\geq 12$  años, las evaluaciones del hambre utilizaron una escala tipo Likert, donde 0 = nada de hambre y 10 = lo más hambriento posible. Los menores de 12 años utilizaron una escala pictórica, donde 0 = nada de hambre y 4 = lo más hambriento posible.

Para el análisis de la variable principal y de las variables secundarias clave, se aplicó el método de imputación múltiple (IM), para aquellos pacientes que carecían de datos de peso a las 52 semanas de tratamiento con setmelanotida debido a la naturaleza del diseño del estudio (aquellos aleatorizados inicialmente al placebo). Aquellos pacientes que no tenían datos a las 52 semanas por cualquier otro motivo se consideraron fracasos del tratamiento (se asumió como 0 el cambio y el porcentaje de cambio desde el valor inicial). De igual forma,

aquellos pacientes sin datos en la semana 14 se consideraron fracasos respecto a las variables secundarias no clave referidas a la semana 14.

## Resultados

El estudio incluyó 36 pacientes en el ensayo clínico pivotal y 14 pacientes suplementarios. En los resultados se tienen en cuenta únicamente los pacientes del ensayo pivotal, puesto que los suplementarios eran exploratorios. En el pivotal, se aleatorizaron 19 pacientes a setmelanotida y 17 pacientes a placebo; se consideran para la población de eficacia (FAS) los 31 pacientes, mayores de 12 años, de los cuales 28 tenían SBB y 3 AS. No se incluyen en el análisis los 5 pacientes menores de 12 años (4 SBB, 1 AS). Los 28 pacientes de SBB mayores de 12 años fueron tratados durante un mínimo de 1 año y están incluidos en los análisis de eficacia; mientras que los 32 pacientes con SBB (28 >12 años y 4 <12 años) se incluyeron en los análisis de seguridad (población SAS).

En cuanto a los datos demográficos de la población y las características de la enfermedad respecto a los pacientes con SBB, se dispone de datos de la población de seguridad (n=32); en esta población la edad media fue de 20,2 años, los hombres representaron el 47% (15 de 32) y la raza blanca fue la más representativa (88%, 28 de 32). El 53% (17 de 32) de los pacientes tenía deterioro cognitivo. El peso medio (DE) fue de 112,3 kg (27,9), la media (DE) del IMC 41,6 Kg/m<sup>2</sup> (9,0) y la media (DE) de la puntuación de hambre máxima 6,8 (1,8). Las variantes genéticas patogénicas más comunes en la población de pacientes con SBB, incluidos los pacientes suplementarios (n=44), afectaban a los genes BBS1 (27%) y BBS10 (25%).

En general, las características demográficas y de la enfermedad estuvieron equilibradas entre los brazos de setmelanotida y placebo.

De los 28 pacientes con SBB  $\geq$ 12 años inicialmente aleatorizados, todos completaron el tratamiento durante el período 1. Sin embargo, teniendo en cuenta todas las edades, 2 pacientes discontinuaron el tratamiento durante el período 2 debido a efectos adversos (EA). Por lo tanto, de los 28 pacientes con SBB que iniciaron el período 2, el 92,8% (26 en total) completaron el estudio.

### Variable principal y secundarias.

Respecto a la variable principal en la población FAS (SBB  $\geq$ 12 años, n=28), se estimó que un 35,7% (IC95%: 18,6 a 55,9; p=0,0002) alcanzaron al menos una reducción del 10% de su peso corporal después de 52 semanas de tratamiento con setmelanotida. En pacientes  $\geq$ 18 años esta reducción se alcanzó en el 46,7%. Se observaron resultados similares en pacientes con



o sin deterioro cognitivo. Estos resultados fueron confirmados mediante distintos análisis de sensibilidad. Ver tabla 1 del anexo.

En cuanto a las variables secundarias clave (después de 52 semanas de tratamiento con setmelanotida), en los pacientes  $\geq 12$  años con SBB (n=28), la media (DE) del porcentaje de variación respecto al peso corporal basal fue -6,47% (6,97) (IC95%: -9,17 a -3,77;  $p < 0,0001$ ).

En aquellos pacientes  $\geq 12$  años con SBB sin deterioro cognitivo (n=14), la variación del porcentaje medio respecto a la media semanal basal de la escala de hambre diaria (DE) fue -30,45% (26,48) (IC95%: -45,74 a -15,16;  $p = 0,0004$ ). Un 57,1% de los pacientes (IC95%: 28,9 a 82,3;  $p < 0,0001$ ) alcanzó al menos una reducción del 25% en la media semanal de la escala de hambre diaria. Ver tablas 2, 3 y 4 del anexo.

### **Variables secundarias no clave.**

Después de las 14 semanas del periodo 1, en pacientes con SBB  $\geq 12$  años, la media (DE) de pérdida de peso corporal fue de -3,21% (4,47) y de -0,25% (2,35) en los grupos de setmelanotida y placebo, respectivamente. Esto representa una diferencia de un -2,96% a favor del grupo de setmelanotida (IC95%: -5,65 a -0,26;  $p$  unilateral= 0,0164). La diferencia respecto al inicio en la media (DE) semanal de la puntuación de hambre máxima diaria fue de -34,85 (18,51) y de -14,48 (15,77) en los grupos de setmelanotida y placebo, respectivamente. Representa una diferencia de un -20,37% a favor del grupo de setmelanotida (IC95%: -40,71 a -0,03;  $p$  unilateral= 0,02491). Ver tabla 5 del anexo.

### **Limitaciones, validez y utilidad práctica**

El ensayo pivotal está diseñado con un periodo doble ciego de 14 semanas, seguido de 2 periodos abiertos de 38 y 14 semanas, respectivamente. El periodo ciego y controlado con placebo de 14 semanas parece corto respecto al periodo abierto, ya que los cambios en el peso corporal pueden requerir un tiempo mayor y pueden no ser evidentes hasta pasado más tiempo de las 14 semanas después del inicio del tratamiento, por lo que hubiera sido más adecuado mantener el ciego las 52 semanas del estudio. Sin embargo, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) aceptó la argumentación del laboratorio para elegir un periodo de 14 semanas, dado que un periodo más largo habría dificultado la retención de los pacientes tratados con placebo, incluso con técnicas de medicación de rescate o contándoles como no-respondedores. La variable de eficacia medida a las 14 semanas se consideró por parte del promotor como no clave, desviándose de lo aconsejado por el CHMP.

En el estudio pivotal se utilizaron las dosis determinadas en otro estudio (RM-493-014), en el cual no fueron incluidos menores de 12 años.

Durante el periodo 1, se escaló la dosis de setmelanotida hasta 3 mg diarios en los pacientes aleatorizados al tratamiento activo. Al final del período doble ciego (periodo 1), tanto los pacientes del grupo placebo como los del grupo setmelanotida fueron titulados de nuevo desde la dosis base hasta la dosis final de 3 mg diarios. Esto se hizo para preservar el doble ciego. No obstante, se cuestiona si este enfoque logró realmente mantener el ciego, ya que los pacientes que previamente recibieron placebo podrían haber notado una diferencia en su apetito en comparación con el periodo anterior, mientras que los pacientes que recibieron setmelanotida previamente podrían haber notado un aumento en su apetito durante la titulación. Sin embargo, los resultados presentados no sugieren un desenmascaramiento anómalo ni un impacto significativo en los resultados

El tamaño muestral era de 30 pacientes (mínimo 20 SBB y 6 SA); una vez alcanzados los 30 pacientes, el resto se considera población suplementaria, por lo que los datos de esta población se consideran exploratorios. Estos pacientes podían finalizar su participación en el ensayo antes de finalizar las 38 semanas del estudio abierto, lo que debilita en gran manera los datos de soporte de estos pacientes no incluidos en el periodo de 14 semanas de doble ciego.

La mezcla de sujetos con SBB y SA aumentó la heterogeneidad de los pacientes, así como el hecho de tener distintos datos basales en el análisis y distintos métodos de imputación.

Los análisis de variable principal, secundarias clave y secundarias no clave se debían realizar en los pacientes del ensayo pivotal mayores de 12 años; para reducir el error tipo I, los variables secundarias clave debían evaluarse de manera jerárquica. Pero el promotor seleccionó como variable más pertinente el peso, en lugar de la variable de hambre como primera variable jerárquica de acuerdo con el CHMP.

Es posible que la pigmentación en la piel con el tratamiento activo pueda hacer que se rompa, en cierta forma, el cegamiento. A su vez, no hubo ajustes para la multiplicidad para la variable principal o secundarias debido al pequeño tamaño muestral.

Otras limitaciones que mencionar son: la no inclusión de pacientes adultos con edad avanzada, la poca representación de niños menores de 12 años y su no evaluación en el análisis principal (variable principal), y la combinación de niños mayores de 12 años con adultos en el análisis de reducción del peso corporal. El análisis de subgrupos en base a la edad fue solo exploratorio. El análisis sobre el apetito se enfocó exclusivamente en pacientes sin deterioro cognitivo.

Por último, la posibilidad de un análisis estadístico de gran potencia se vio obstaculizada debido a la rareza de esta condición genética y la escasez de pacientes disponibles.

El estudio se diseñó para incluir tanto pacientes de SBB como de SA, aunque finalmente el promotor ajustó la indicación únicamente a SBB, por lo que los análisis de sensibilidad disponibles incluyen a las dos poblaciones.

Además, los pacientes presentan varias comorbilidades, que hacen difícil determinar la relación causal respecto a los EA observados.

## Evaluaciones por otros organismos

El HAS posiciona setmelanotida en primera línea e indica que, si el paciente es hiperfágico y/u obeso, el tratamiento con setmelanotida puede iniciarse sin esperar a la ausencia -o insuficiencia- de respuesta a las medidas higiénico-dietéticas<sup>33</sup>.

## Seguridad<sup>16,28</sup>

Los datos de seguridad de setmelanotida proceden de los siguientes estudios:

- Estudio de fase III Estudio 3: con 44 pacientes con SBB y 8 con SA y solo 50 de 52 expuestos a setmelanotida. Es el estudio pivotal para la indicación objetivo de este informe de posicionamiento terapéutico; la evaluación de la seguridad fue un objetivo exploratorio.
- Estudio de fase II RM-493-014: estudio de soporte, en curso, abierto, que también incluyó pacientes con otros trastornos genéticos raros de la obesidad: 10 pacientes con SBB y 4 con SA.
- Estudio de fase II/III RM-493-022: estudio de soporte, abierto, a largo plazo, que incluye 42 pacientes con SBB y 5 con SA; los pacientes se incluyen en este estudio después de completar sus estudios principales Estudio 3 y RM-493-014.

En total se han incluido a 64 pacientes con SBB o SA en el programa de desarrollo clínico de setmelanotida. De estos, 15 (23,5%) pacientes han recibido tratamiento con setmelanotida durante al menos 6 meses, 25 (39,1%) durante al menos 12 meses, 43 (67,2%) entre 12 y 18 meses y 21 (32,8%) durante al menos 18 meses.

Durante el periodo 1 del estudio pivotal, el 96,3% de los pacientes (SBB o SA) del brazo de setmelanotida notificaron algún EA relacionado con el tratamiento, en comparación con el 96,0% de los pacientes del grupo placebo. Teniendo en cuenta toda la duración del estudio, el 100% de los pacientes que inicialmente estuvieron en el brazo de setmelanotida notificaron algún EA relacionado con el tratamiento al igual que el 100% los pacientes que inicialmente estuvieron en el grupo placebo.

Durante el periodo 1 del ensayo pivotal, los EA relacionados con el tratamiento que fueron notificados por más de 2 pacientes y en los que se observó una diferencia  $\geq 5\%$  entre los brazos de setmelanotida y placebo, respectivamente, fueron: hiperpigmentación cutánea (63% vs. 0%), prurito en el lugar de inyección (29,6% vs. 36,0%), vómitos (25,9% vs. 0%), hematomas en lugar de inyección (22,2% vs. 36,0%), induración en el lugar de inyección (22,2% vs. 16,0%), descenso de HDL (14,8% vs. 0%), dolor en el lugar de inyección (11,1% vs. 32,0%), y congestión nasal (11,1% vs. 0%).

Se notificaron 7 (11%) EA graves relacionados con la setmelanotida: anemia, dolor abdominal, pancreatitis, infección tracto urinario, cetoacidosis diabética, neoplasias renales.

En general, en todos los pacientes con SBB o SA, la mayoría de los EA fueron de intensidad leve o moderada.

Respecto a los EA de especial interés, teniendo en cuenta toda la duración del estudio, destacan: la hiperpigmentación cutánea (66%), erección espontánea (15,1%), náuseas y vómitos (33,1%). Los EA en el lugar de inyección ocurrieron con una incidencia similar en los pacientes que recibieron setmelanotida y en los que recibieron placebo, lo que indica que las reacciones en el lugar de la inyección no se deben a setmelanotida, sino que están relacionadas con la inyección y/o los excipientes.

En los pacientes con BSS o SA se produjo la suspensión de setmelanotida en 6 (9%) de los 64 pacientes. La mayoría de efectos adversos asociados al tratamiento que produjeron discontinuación fueron reportados en un solo paciente: dolor abdominal, acné, hidradenitis, hiperpigmentación cutánea, hiperemia ocular, edema facial, cefalea, alucinación auditiva, rubor. El único EA relacionado con el tratamiento que produjo discontinuación y se dio en más de un paciente fueron las náuseas y vómitos (3 pacientes; 5%).

Durante el ensayo pivotal no se han encontrado nuevas señales de seguridad; los EA notificados por pacientes con SBB son los ya conocidos de otros estudios para otras indicaciones. Del mismo modo, los datos post-comercialización disponibles no muestran nuevas alertas de seguridad.

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

Los datos a largo plazo son limitados en los ensayos clínicos con setmelanotida por lo que el CHMP ha considerado extender el registro observacional (PASS) de las poblaciones con deficiencia POMC/LEPR a la población con SBB para asegurar un uso seguro y efectivo a largo plazo del producto en la indicación. El objetivo de este PASS es identificar y evaluar los posibles riesgos importantes de especial interés, y proporcionar información sobre la seguridad en grupos poblacionales que no han sido adecuadamente representados o incluidos en los ensayos clínicos.

No se incluyeron pacientes de edad avanzada en el ensayo clínico pivotal. Respecto a los pacientes pediátricos, se concluyó que el perfil de seguridad era similar entre los pacientes mayores de 12 años y el grupo de pacientes entre 6 y 12 años. Con los datos disponibles en la actualidad, el perfil de seguridad de la población pediátrica no se considera diferente al de los pacientes adultos.

## Valoración del beneficio clínico

Los resultados del estudio pivotal de fase III muestran que un 35,7% de los pacientes con SBB experimentaron una reducción de al menos un 10% en su peso corporal, con una pérdida media del 6,47% (7,42 kg). Además, se demostró una reducción significativa del apetito, ya que un 57% de los pacientes con SBB experimentaron una disminución del 25% o más en su sensación de hambre.

A pesar de que más de la mitad de los pacientes redujeron su sensación de hambre en al menos un 25%, esto no se tradujo en una pérdida de peso significativa en términos globales. Por otra parte, aunque se espera una mejora en la calidad de vida y en las complicaciones relacionadas con la obesidad, estos aspectos todavía no han sido adecuadamente investigados.

## Discusión

Setmelanotida es un medicamento anteriormente autorizado para tratar la obesidad en adultos y niños mayores de 6 años causada por deficiencias de LEPR, POMC o PCSK1. Actúa en el cerebro como un agonista de MC4R para regular la ingesta de alimentos y la sensación de saciedad. Setmelanotida ha sido recientemente autorizado para tratar la obesidad en adultos y niños mayores de 6 años con SBB y ha mostrado que reduce la sensación de hambre el peso corporal en estos pacientes.

En el ensayo clínico pivotal Estudio 3, que incluyó pacientes con SBB y SA, se alcanzaron los objetivos principales y secundarios clave preespecificados para los pacientes con SBB. El cálculo del tamaño muestral se basó en la hipótesis de que al menos el 10% de los participantes conseguirían una pérdida de peso mayor o igual al 10%. Sin embargo, sólo un 35,7% de los pacientes alcanzaron una reducción del peso corporal  $\geq 10\%$ , con una pérdida media de peso del 6,47% (7,42 kg) en comparación con su peso inicial a las 52 semanas (mediana = 4,58%; 5,23 kg). Se logró una diferencia estadísticamente significativa de -30,45% de la media del porcentaje de cambio desde el inicio de la media semanal de la escala de hambre diaria frente al valor basal. La pérdida de peso promedio fue del 2,96% (3,81 kg) en comparación con el grupo placebo a las 14 semanas;  $p=0,0164$ . Los resultados en pacientes con SA no fueron concluyentes, y el titular de la autorización de comercialización (TAC) retiró la solicitud para esta indicación.

Se seleccionó la edad de 12 años o más como límite para el análisis principal debido a la dificultad en la evaluación de la pérdida de peso en niños que aún están creciendo. Esto permitió reclutar a más pacientes y minimizar el efecto del crecimiento en los resultados de peso corporal.

En el ensayo se incluyeron un número bajo de pacientes menores de 12 años con SBB (n=4), lo que dificulta la toma de decisiones basadas en evidencias sólidas. Los análisis de subgrupos por edad fueron solo exploratorios. No se evaluaron la variable principal, variables secundarias clave y otras variables secundarias en pacientes menores de 12 años, aunque se observaron efectos positivos en las puntuaciones de IMC-Z. La combinación de los datos clínicos observados y los datos positivos respecto al IMC-Z respaldan el uso de setmelanotida en pacientes con SBB de 6 a 12 años; además no existen indicios de que la eficacia o seguridad en este grupo difiera significativamente de la de los mayores de 12 años.

El periodo doble ciego de 14 semanas se considera insuficiente para detectar cambios significativos en el peso, aunque sí en la sensación de hambre. Se identificaron una serie de desviaciones respecto a lo aconsejado por el CHMP: elección del diseño, población, duración del periodo controlado con placebo, jerarquía de las variables; así como otras limitaciones, como uso de distintos puntos de muestreo de los tratamientos basales y distintas técnicas de ajuste por imputación múltiple.

Se desconoce la eficacia a largo plazo en cuanto al mantenimiento de la pérdida de peso en pacientes con SBB. Las futuras investigaciones que se lleven a cabo con el medicamento deberán establecer si se confirman los beneficios que se han obtenido.

El Estudio RM-493-022<sup>34</sup>, es un estudio de extensión a largo plazo de setmelanotida que engloba los pacientes del ensayo pivotal y del de soporte para el tratamiento de la obesidad asociada con diferentes defectos genéticos del receptor MC4 en la vía de señalización leptina-melanocortina. Su finalización está prevista a finales de 2023.

Respecto a la seguridad, los datos recopilados de diferentes estudios con diseños variados y en diferentes poblaciones de pacientes, incluyendo voluntarios sanos, dificultan establecer conclusiones definitivas sobre las diferencias de seguridad observadas en pacientes pediátricos y adultos. Actualmente, el perfil de seguridad en pacientes pediátricos no se considera diferente al de los pacientes adultos. El número de pacientes con SBB tratados es limitado, por lo que es poco probable que se detecten los EA más raros. Se requieren datos a largo plazo para evaluar los posibles EA asociadas con una exposición prolongada, especialmente en relación a la hiperpigmentación. Además, los datos de seguridad en niños de 6 a 11 años son muy limitados. El perfil de seguridad de setmelanotida ha mostrado que la mayoría de los EA son leves o moderados.

Los resultados en los pacientes de SA no eran concluyentes, pero como el promotor retiró la solicitud para esta indicación, esta incertidumbre ya no se discute.

## Conclusión

Setmelanotida ha sido autorizada para el tratamiento de la obesidad y el control del apetito en pacientes mayores de 6 años con SBB.

En un único estudio de fase III, setmelanotida ha demostrado reducir el peso un 10% o más, después de un año de tratamiento, en el 35,7% de los pacientes  $\geq 12$  años con SBB. Además, demostró una mejora  $\geq 25\%$  en la puntuación de hambre desde el inicio hasta el año de tratamiento en el 57,1% de los pacientes  $\geq 12$  años con SBB. Estos resultados presentan una gran incertidumbre en cuanto a la magnitud del beneficio y su relevancia clínica, aunque hay que tener en cuenta que se trata de una población que carece de alternativas terapéuticas específicas. Todavía no se ha establecido una correlación directa con un descenso en la morbimortalidad en una población con diversas comorbilidades.

Los datos a largo plazo, respecto al mantenimiento de la pérdida de peso, aún son limitados.

Setmelanotida presenta incertidumbre en cuanto a su seguridad debido a la limitada población incluida en los estudios y el corto periodo de seguimiento. A pesar de ello, hasta el momento, el tratamiento ha demostrado una tolerabilidad aceptable, destacándose la frecuente aparición de mayor pigmentación cutánea generalizada y un oscurecimiento de los lunares preexistentes. Existe un registro observacional PASS para seguimiento de EA a largo plazo.

En conclusión, a pesar de las limitaciones en cuanto al tamaño de la muestra, el diseño del estudio y su corta duración, los resultados positivos relacionados con la reducción de peso corporal y la supresión del apetito, junto con la falta de opciones terapéuticas disponibles para una enfermedad rara, justifican la opción de setmelanotida como un tratamiento a considerar en el manejo de la obesidad en adultos y niños mayores de 6 años con SBB, aunque existen incertidumbres y aspectos pendientes de resolver, inherentes a este tipo de patologías. Esta incertidumbre es aún mayor en pacientes menores de 12 años, en los que no se ha estudiado convenientemente.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

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 Asociación española de pediatría (AEPED), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de (AGP), la Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (FEEMH) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



## Anexo

**Figura 1.** Diseño el Estudio 3.

	1-3 Wks		14-Week Double-Blind Treatment (Period 1)					38-Week Open-Label Treatment (Period 2)							14-Week Open-Label Treatment (Period 3)		
Week	Screening	1	2	3	7	11	15	16	17	23	29	35	41	47	53	59	66
Visit	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	EOS		
Patients ≥16		2mg / Pbo		3mg/Pbo			2mg		3mg					3mg			
Patients <16		1mg/Pbo	2mg/Pbo	3mg/Pbo			1mg	2mg	3mg					3mg			

↑ Telephone Call
↑ Telephone Call

**Tabla 2.** Resultados de la variable principal y de los análisis de sensibilidad. La proporción de pacientes (de  $\geq 12$  años de edad en el inicio) que consigue una reducción del  $\geq 10\%$  desde el inicio de su peso corporal a las 52 semanas de tratamiento con setmelanotida (población ITT).

Grupo	Estadístico <sup>1</sup>	Resultado <sup>2</sup>
<b>Pivotal (n=31 [28 SBB y 3 AS])</b>	% estimado	32,3
	IC95%	(16,7 a 51,4)
	p-valor	0,0006
<b>Pacientes <math>\geq 12</math> años con SBB (n=28)</b>	% estimado	35,7
	IC95%	(18,6 a 55,9)
	p-valor	0,0002
<b>Pacientes <math>\geq 18</math> años con SBB (n=15)</b>	% estimado	46,7
	IC95%	(21,3 a 73,4)
	p-valor	0,0003

**Tabla 3.** Resultados de la variable secundaria clave: Cambio porcentual en el peso corporal después de 52 semanas de tratamiento activo en la población ITT pacientes SBB de  $\geq 12$  años de edad en el inicio.

Variable	Estadístico <sup>1</sup>	Resultado <sup>2</sup>
<b>Cambio porcentual en el peso corporal después de 52 semanas de tratamiento activo</b>	N	28
	Media (DE)	-6,47 (6,970)
	Mediana	-4,58
	Min; Max	-20,5; 4,5
	IC95%	-9,17 a -3,77
	p-valor	<0,0001

<sup>1</sup> El IC del 95 % y el valor de p se basan en la Regla de Rubin. El valor p es unilateral y se compara con alfa = 0,025

<sup>2</sup> Seis (6) pacientes (19,35 %) tenían mediciones faltantes a las 52 semanas debido a la interrupción del estudio y considerado como cambio porcentual = 0.

**Tabla 4.** Resultados de la variable secundaria clave: porcentual en la media del porcentaje de cambio desde el inicio de la media semanal en la escala de hambre diaria después de 52 semanas de tratamiento en la población ITT pacientes de  $\geq 12$  años de edad en el inicio (pacientes sin alteraciones cognitivas).

Variable	Estadístico <sup>1</sup>	Resultado
<b>Cambio porcentual en la media del porcentaje de cambio desde el inicio de la media semanal de la escala de hambre diaria después de 52 semanas de tratamiento<sup>2</sup></b>	N	14
	Media (DE)	-30,45 (26,485)
	Mediana	-25,00
	Min; Max	-77,0; 0,0
	IC95%	-45,74 a -15,16
	p-valor	0,0004

<sup>1</sup> El IC del 95 % y el valor de p se basan en la Regla de Rubin. El valor p es unilateral y se compara con alfa = 0,025.

<sup>2</sup> A tres (3) pacientes (18,75 %) les faltaban mediciones a las 52 semanas debido a la interrupción del estudio y considerado como cambio porcentual = 0.

**Tabla 5.** Resultados de la variable secundaria clave: Proporción de pacientes con SBB que consigue una mejoría del  $\geq 25\%$  en la media semanal en la escala de hambre diaria después de 52 semanas de tratamiento en la población ITT.

Variable <sup>1</sup>	Estadístico	Resultado
<b>Proporción de pacientes que consigue una mejoría del <math>\geq 25\%</math> en la media semanal de la escala de hambre diaria</b>	%estimado <sup>2</sup>	57,1
	IC95%	(28,9 a 82,3)
	p-valor	<0,0001

<sup>1</sup> El % estimado, el IC del 95 % y el valor de p se basan en la Regla de Rubin; El valor p es unilateral y se compara con alfa = 0,025.

<sup>2</sup> Tres (3) pacientes (18,75 %) les faltaban mediciones a las 52 semanas debido a la interrupción del estudio y estaban considerado como cambio porcentual = 0.

**Tabla 6.** Resultados de las variables secundarias no clave: la media del porcentaje de cambio desde el inicio del peso corporal y la media del porcentaje de cambio desde el inicio de la media semanal de la escala de hambre diaria, después de 14 semanas de tratamiento en la población ITT pacientes de  $\geq 12$  años de edad en el inicio.

Variable	Estadístico	Setmelanotida	Placebo
<b>Media del porcentaje de cambio desde el inicio del peso corporal en pacientes con SBB &gt; 12 años a las 14 semanas</b>	N	14	15
	Media (DE)	-3,21 (4,474)	-0,25(2,353)
	Diferencia	-2,96	
	IC95% de la diferencia	-5,65 a -0,26	
	p-valor	0,0164	
	<b>Media del porcentaje de cambio desde el inicio de la media semanal de la escala de hambre diaria a las 14 semanas</b>	N	5
Media (DE)		-34,85(18,517)	-14,48(15,776)
Mediana		-44,00	-4,55
Min; Max		52,4; -14,3	-36,7; 5,2
Diferencia		-20,37	
IC95% de la diferencia		-4,71 a -0,03	
p-valor		0,0249	

## Referencias

1. Scheidecker S, Etard C, Pierce NW, Geoffroy V, Schaefer E, Muller J, *et al.* Exome sequencing of Bardet-Biedl syndrome patient identifies a null mutation in the BBSome subunit BBIP1 (BBS18). *J Med Genet.* 2014 Feb;51(2):132-6.
2. Aldahmesh MA, Li Y, Alhashem A, Anazi S, Alkuraya H, Hashem M, Awaji AA, *et al.* IFT27, encoding a small GTPase component of IFT particles, is mutated in a consanguineous family with Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet.* 2014 Jun 15;23(12):3307-15.
3. Síndrome de Bardet-Biedl. Disponible en [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=ES&Expert=110](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=110) [Acceso abril 2023]
4. M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of bardet-biedl syndrome. *Mol Syndromol.* 2014 Feb;5(2):51-6.
5. Harville HM, Held S, Diaz-Font A, Davis EE, Diplas BH, Lewis RA, *et al.* Identification of 11 novel mutations in eight BBS genes by high-resolution homozygosity mapping. *J Med Genet.* 2010 Apr;47(4):262-7.
6. Priya S, Nampoothiri S, Sen P, Sripriya S. Bardet-Biedl syndrome: Genetics, molecular pathophysiology, and disease management. *Indian J Ophthalmol.* 2016 Sep;64(9):620-627.
7. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2013 Jan;21(1):8-13.
8. doGupta N, D'Acerno M, Zona E, Capasso G, Zacchia M. Bardet-Biedl syndrome: The pleiotropic role of the chaperonin-like BBS6, 10, and 12 proteins. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022 Mar;190(1):9-19.
9. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, *et al.* The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med.* 1989 Oct 12;321(15):1002-9.
10. Forsyth R, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. 2003 Jul 14 [updated 2020 Jul 23]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>. [Acceso: Febrero 2023]
11. Mujahid S, Hunt KF, Cheah YS, Forsythe E, Hazlehurst JM, Sparks K, *et al.* The Endocrine and Metabolic Characteristics of a Large Bardet-Biedl Syndrome Clinic Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 May 1;103(5):1834-1841.
12. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter F. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999;36(6):437–446.
13. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric Obesity- Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1;102(3):709-757.
14. Castro-Sánchez S, Álvarez-Satta M, Cortón M, Guillén E, Ayuso C, Valverde D. Exploring genotype-phenotype relationships in Bardet-Biedl syndrome families. *J Med Genet.* 2015 Aug;52(8):503-13.
15. Pomeroy J, Krentz AD, Richardson JG, Berg RL, VanWormer JJ, Haws RM. Bardet-Biedl syndrome: Weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome. *Pediatr Obes.* 2021 Feb;16(2):e12703.
16. EPAR variación EMEA/H/C/005089/II/0002/G de setmelanotida (Imcivree). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imcivree-h-c-005089-ii-0002-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imcivree-h-c-005089-ii-0002-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [Acceso: Febrero 2023]
17. Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KG, *et al.* The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol* 2012;41(2):484-94.
18. Grimble RF. The true cost of in-patient obesity: impact of obesity on inflammatory stress and morbidity. *Proc Nutr Soc* 2010;69(4):511-7.

19. Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, van Beek AP, Keers JC, Lutgers HL, van der Klauw MM, et al. Health-related quality of life in relation to obesity grade, type 2 diabetes, metabolic syndrome and inflammation. *PLoS One* 2015;10(10):e0140599.
20. Must A, McKeown NM. The Disease Burden Associated with Overweight and Obesity. [Updated 2012 Aug 8]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
21. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res.* 2020 May 22;126(11):1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101. Epub 2020 May 21. Erratum in: *Circ Res.* 2020 Jul 17;127(3):e107.
22. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2):djv088.
23. Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J Health Econ.* 2012 Jan;31(1):219-30. doi: 10.1016/j.jhealeco.2011.10.003. Epub 2011 Oct 20.
24. Ficha técnica de Orlistat. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/07401009/FT\\_07401009.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/07401009/FT_07401009.pdf) [Acceso: Febrero 2023]
25. Ficha técnica de Mysimba. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114988001/FT\\_114988001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114988001/FT_114988001.pdf) [Acceso: Febrero 2023]
26. Ficha técnica de Sandexa. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/115992002/FT\\_115992002.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/115992002/FT_115992002.html) [Acceso: Febrero 2023]
27. Ficha técnica de Wegovy. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_es.pdf) [Acceso: Febrero 2023]
28. Ficha técnica de setmelanotida (Imcivree). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imcivree-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_es.pdf) [Acceso: Febrero 2023]
29. Haws RM, Gordon G, Han JC, Yanovski JA, Yuan G, Stewart MW. The efficacy and safety of setmelanotide in individuals with Bardet-Biedl syndrome or Alström syndrome: Phase 3 trial design. *Contemp Clin Trials Commun.* 2021 May 3;22:100780.
30. A Phase 3 Trial of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alström Syndrome (AS) Patients With Moderate to Severe Obesity. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03746522> [Acceso: Abril 2023]
31. EudraCT 2018-004058-11. A Phase 3 trial of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alström syndrome (AS) Patients with Moderate to Severe Obesity. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004058-11/ES> [Acceso: Abril 2023]
32. Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2007 Dec;15(12):1193-202.
33. Evaluación del Haute Autorité de Santé (HAS). Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20034\\_IMCIVREE\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT20034.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20034_IMCIVREE_PIC_EI_AvisDef_CT20034.pdf) [Acceso Mayo 2023]
34. Long Term Extension Trial of Setmelanotide (RM-493) for Patients Who Have Completed a Trial of Setmelanotide for the Treatment of Obesity Associated With Genetic Defects Upstream of the MC4 Receptor in the Leptin-melanocortin Pathway Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03651765> [Acceso Mayo 2023]

## Fe de erratas

Con fecha 21 de septiembre de 2023, se ha corregido las siguientes erratas:

- En la tabla 1 “Criterios para el diagnóstico del Síndrome de Bardet-Biedl” se ha *Polidactilia* en “criterios mayores”
- En la página 4, donde decía *Evusheld* debe decir *Imcivree*
- En la tabla 2 “Resultados de la variable principal y de los análisis de sensibilidad. La proporción de pacientes (de  $\geq 12$  años de edad en el inicio) que consigue una reducción del  $\geq 10\%$  desde el inicio de su peso corporal a las 52 semanas de tratamiento con setmelanotida (población ITT)” donde decía:

*Pacientes  $\geq 12$  años con SBB (n=28)*

Debe decir:

*Pivotal (n=31 [28 SBB y 3 AS])*