



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Imcivree (setmelanotyd)** we wskazaniu  
leczenie otyłości i kontroli uczucia głodu  
towarzyszącego potwierdzonemu w badaniach  
genetycznych związanemu z bialleliczną utratą funkcji  
niedoborowi proopiomelanokortyny (POMC), w tym  
PCSK1, lub receptora leptyny (LEPR) u osób  
dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

nr 11/2022

Data ukończenia: 02.02.2022

## Spis treści

<b>1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....</b>	<b>4</b>
1.1. Przedmiot analizy .....	4
1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	4
1.3. Ocena populacji docelowej.....	4
1.4. Ocena jakości dowodów naukowych .....	4
1.5. Ocena siły interwencji.....	4
1.6. Ocena ekonomiczna.....	5
1.7. Ocena niepewności wnioskowania .....	5
<b>2. PRZEDMIOT ANALIZY .....</b>	<b>6</b>
2.1. Informacje podstawowe.....	6
2.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	7
2.2.1. Przeciwwskazania .....	7
2.2.2. Diagnostyka.....	7
<b>3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....</b>	<b>9</b>
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	9
3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY) .....	9
3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne.....	10
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	11
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	12
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	13
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	13
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	13
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	13
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	13
<b>4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ .....</b>	<b>14</b>
4.1. Szacowanie wielkości populacji .....	14
4.1.1. Opis metodyki.....	14
4.1.2. Wyniki oszacowań .....	14
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	14
<b>5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH .....</b>	<b>15</b>
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	15
5.2. Opis badań .....	16
5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	20
5.4. Ocena jakości badań .....	23
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	23
5.4.2. Opis komparatora .....	23
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	23

5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania .....	24
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	24
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	25
5.5.	Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	26
<b>6.</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI .....</b>	<b>27</b>
6.1.	Ocena skuteczności klinicznej .....	27
6.2.	Ocena bezpieczeństwa stosowania .....	33
6.3.	Podsumowanie siły interwencji .....	34
<b>7.</b>	<b>OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI .....</b>	<b>35</b>
7.1.	Założenia i dane wejściowe do modelu .....	35
7.2.	Oszacowanie kosztów terapii .....	35
7.2.1.	Założenia .....	35
7.2.2.	Wyniki .....	35
7.2.3.	Podsumowanie .....	35
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA .....	36
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	37
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej .....	38
<b>8.</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>39</b>
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego .....	39
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) .....	39
8.3.	Niepewność dodatkowych danych .....	39
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....	39
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	39
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania .....	39
<b>9.</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH .....</b>	<b>40</b>
9.1.	Populacja docelowa .....	40
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności .....	40
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne .....	40
<b>10.</b>	<b>PIŚMIENICTWO .....</b>	<b>41</b>
<b>11.</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>42</b>
	Dawkowanie produktu .....	42
	Projekt badania .....	43
	Informacja o wstępnych wynikach Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2021 .....	43

## 1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### 1.1. Przedmiot analizy

Imcivree (setmelanotyd), roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml, 1 fiołka wielodawkowa (1 ml), w leczeniu kontroli uczucia głodu towarzyszącemu otyłości potwierdzonej w badaniach genetycznych, związanych z bialleliczną utratą funkcji niedoboru pro-opiomelanokortyny (POMC), w tym PCSK1, lub receptora leptyny (LEPR), u osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat. Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania efektu zdrowotnego.

### 1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Osoby z niedoborem POMC i LEPR odczuwają ciągły głód i szybko przybierają na wadze. Głównym problemem jest niska skuteczność typowych interwencji stosowanych przy reedukacji masy ciała lub wręcz przeciwwskazane jest ich wykorzystanie (chirurgia bariatryczna). Produkt leczniczy Imcivree (setmelanotyd) we wskazaniu leczenie otyłości z niedoboru POMC lub LEPR jest jedyną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu.

### 1.3. Ocena populacji docelowej

Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni setmelanotydem w Polsce wynosi 80 osób (51 z LEPR i 28 z POMC). Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować setmelanotyd. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

### 1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Ocena skuteczności setmelanotydu u pacjentów z otyłością niedoborową wynikającą z defektu w obszarze genu POMC oraz LEPR została przeprowadzona w oparciu o dwa badania jednoramienne, umiarkowanej jakości metodologicznej, na bardzo ograniczonej liczbie pacjentów. Mając na względzie wykazane ograniczenia dotyczące potencjalnego ryzyka błędu systematycznego raportowanych danych, rozbieżne dane o skuteczności w zależności od rodzaju mutacji należy uznać, że zgromadzone dane cechują się niską wiarygodnością.

### 1.5. Ocena siły interwencji

#### POMC

10 włączonych pacjentów. Średni wiek uczestników wynosił 18,4 lat (SD 6,2). Dwóch uczestników było w wieku poniżej 12 lat. Średni BMI na początku badania wynosił 40,4 kg/m<sup>2</sup> (SD 9,0). Dla sześciu uczestników w wieku poniżej 18 lat średni wyjściowy wynik BMI Z wyniósł 3,4 (SD 0,6). Średnia punktacja największego głodu na początku badania wynosiła 8,0. Inne stany współistniejące obejmowały niedobór hormonu adrenokortykotropowego u dziewięciu uczestników, niedoczynność tarczycy u pięciu uczestników, cukrzycę typu 1 u dwóch uczestników i cukrzycę typu 2 u jednego uczestnika. Jednoczesne leki u więcej niż jednego uczestnika obejmowały hydrokortyzon (n=9), lewotyrosynę sodową (n=5), ibuprofen (n=4), supradyn (n=4), siarczan żelaza (n=2), insulinę glargine (n= 2), metformina (n=2), omeprazol (n=2), paracetamol (n=2), ramipril (n=2) i witamina D (n=2). Inne leki insulinowe otrzymane przez jednego uczestnika obejmowały insulinę ludzką, insulinę aspart i insulinę lispro.

#### Podsumowanie skuteczności:

- 80% z 10 uczestników osiągnęło co najmniej 10% utratę masy ciała w porównaniu z wartością wyjściową po około 1 roku,
- średnia procentowa zmiana masy ciała wyniosła -25,6%,
- średni wynik punktacji odczuwania głodu zmniejszył się z 8,1 (SD 0,8) do 5,8 (SD 2,0) ze średnią zmianą procentową -27,1%; podczas podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo sekwencji odstawiania leczenia, średni wynik wyniósł 4,9 (SD 2,6) po aktywnym leczeniu i 7,1 (SD 2,1) po placebo, średnia bezwzględna zmiana między okresami 2,2.

#### LEPR

11 włączonych pacjentów. Średni wiek uczestników wynosił 23,7 lat (SD 8,4). Średni BMI na początku badania wynosił 48,2 kg/m<sup>2</sup> (SD 10,4). Wśród trzech uczestników w wieku poniżej 18 lat średni wyjściowy wynik BMI Z wyniósł 3,5 (SD 0,4). Średnia punktacja największego głodu na początku badania wynosiła 7,1. Inne stany współistniejące obejmowały cukrzycę typu 2 u dwóch uczestników i hipogonadyzm hipogonadotropowy u dwóch uczestników. Leki towarzyszące u więcej niż jednego uczestnika obejmowały cholekalcyferol (n=5), ibuprofen (n=4), paracetamol (n=4), desloratadynę (n=3), siarczan żelaza (n=3), furoinian mometazonu (n=3), amoksylicyna z klawulanianem potasu (n=2), kwasem foliowym (n=2), metforminą (n=2) oraz estrogenową terapią zastępczą (n=2).

#### Podsumowanie skuteczności:

- 45% z 11 uczestników osiągnęło co najmniej 10% utratę masy ciała w porównaniu z wartością wyjściową,
- średnia procentowa zmiana masy ciała wyniosła -12,5%,
- średni wskaźnik punktacji odczuwania głodu zmniejszył się z 7,0 (SD 0,8) na początku do 4,1 (SD 2,1) ze średnią zmianą procentową -43,7%, podczas podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo sekwencji odstawiania leczenia, średni wynik wyniósł 3,1 (SD 1,6) po aktywnym leczeniu i 6,4 (SD 2,3) po placebo (n=6), średnia bezwzględna zmiana między okresami 3,1.

### 1.6. Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Obecnie nie ma żadnych rekomendacji dotyczących finansowania setmelanotydu ze środków publicznych. Odnaleziono dwie oceny w trakcie, z kolei francuska agencja HAS odstąpiła od oceny z uwagi na spodziewany nieznaczny wpływ na obciążenie budżetu.

Korzystając z dostępnych i najbardziej wiarygodnych źródeł, analitycy Agencji oszacowali maksymalny roczny koszt stosowania produktu leczniczego Imcivree. Biorąc pod uwagę, że dawka to 2 mg dziennie w populacji dorosłych i dzieci powyżej 12 lat, koszt roczny terapii wyniósłby ok. 1,07 mln. zł. W przypadku populacji dzieci w wieku 6-12 lat, przy założeniu dawki podtrzymującej równej 1 mg koszt roczny terapii wyniósłby ok. 535 tys. zł. Biorąc pod uwagę wielkość oszacowanej populacji oraz stosunek grup wiekowych pacjentów biorących udział w badaniach (20% poniżej 12 roku życia), całkowity wpływ na budżet może wynieść 77 mln zł.

### 1.7. Ocena niepewności wnioskowania

W badaniach nie zidentyfikowano ośrodków polskich biorących udział, pacjentów rekrutowano w USA, Niemczech, Hiszpanii, Francji, Belgii i Kanadzie. Rasa biała stanowiła zdecydowaną większość - 80% w badaniu z POMC, 100% w badaniu z LEPR. Z uwagi na różny system opieki nad pacjentami z nadmierną masą ciała odniesienie wyników do warunków polskich jest ograniczone.

## 2. PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 2.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Imcivree, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiolka wielodawkowa (1 ml).
<b>Substancja czynna</b>	setmelanotyd
<b>Oceniane wskazanie</b>	leczenie otyłości i kontroli uczucia głodu towarzyszącego potwierdzonemu w badaniach genetycznych związanemu z białeliczną utratą funkcji niedoborowi proopiomelanokortyny (POMC), w tym PCSK1, lub receptora leptyny (LEPR) u osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat, E66.9
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	niedobór POMC lub niedobór LEPR wiek: >6 lat otyłość rozumiana jako BMI >30 lub masa ciała lub masa ciała dziecka >95 percentyla wg siatek centylowych
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	-
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Osoby dorosłe i dzieci w wieku powyżej 12 lat</b> U osób dorosłych i dzieci w wieku od 12 do 17 lat dawka początkowa wynosi <u>1 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym przez 2 tygodnie</u>. Po upływie 2 tygodni, jeśli setmelanotyd jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do <u>2 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym</u>. Jeśli zwiększona dawka nie jest tolerowana, pacjenci mogą w dalszym ciągu stosować dawkę 1 mg raz na dobę.</p> <p>Jeśli u dorosłych pacjentów pożądane jest dodatkowe zmniejszenie masy ciała, dawka może być zwiększona do <u>2,5 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym</u>. Jeśli dawka 2,5 mg jest dobrze tolerowana, dawkę można zwiększyć do <u>3 mg raz na dobę</u>. U pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, jeśli masa ciała pozostaje powyżej 90. percentyla w przypadku stosowania dawki 2 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym i pożądane jest dodatkowe zmniejszenie masy ciała, dawka może być zwiększona do 2,5 mg, przy czym maksymalna dawka dobową wynosi 3 mg.</p> <p><b>Dzieci (w wieku od 6 do &lt;12 lat)</b> U dzieci w wieku od 6 do &lt;12 lat dawka początkowa wynosi <u>0,5 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym przez 2 tygodnie</u>. Jeśli po 2 tygodniach dawka jest tolerowana, możliwe jest jej zwiększenie do <u>1 mg raz na dobę</u>. Jeśli zwiększona dawka nie jest tolerowana, dzieci mogą w dalszym ciągu stosować dawkę <u>0,5 mg raz na dobę</u>. Jeśli po 2 tygodniach dawka 1 mg jest tolerowana, możliwe jest jej zwiększenie do <u>2 mg raz na dobę</u>. Jeśli masa ciała pozostaje powyżej 90. percentyla w przypadku stosowania dawki 2 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym i pożądane jest dodatkowe zmniejszenie masy ciała, dawka może być zwiększona do 2,5 mg raz na dobę</p> <p><b>Dawkowanie szczegółowo zostało przedstawione w załączniku 1. niniejszego opracowania.</b> <a href="https://tli.aotm.gov.pl/api/media/Dawkowanie_produkту.pdf">https://tli.aotm.gov.pl/api/media/Dawkowanie_produkту.pdf</a></p>
<b>Droga podania</b>	podskórnie
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Setmelanotyd jest selektywnym agonistą receptora MC4. Receptory MC4 w mózgu odpowiadają za regulację uczucia głodu, sytości i wydatkowania energii. W przypadku otyłości na podłożu genetycznym, związanej z niewystarczającą aktywacją receptora MC4, uważa się, że setmelanotyd przywraca aktywność szlaku receptora MC4 i zmniejsza uczucie głodu oraz wspomaga utratę masy ciała dzięki zmniejszeniu liczby przyjmowanych kalorii i zwiększeniu wydatkowanej energii.</p> <p>Setmelanotyd wykazuje mniejszą aktywność wobec receptora melanokortyny 1 (MC1). Receptor MC1 jest eksprymowany na melanocytach, a jego aktywacja prowadzi do gromadzenia się melaniny i nasilenia pigmentacji skóry niezależnie od światła ultrafioletowego.</p>
<b>Grupa ATC</b>	A08AA
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, <a href="#">EU/3/16/1703: Orphan designation for the treatment of proopiomelanocortin deficiency</a> <a href="#">EU/3/18/2101: Orphan designation for the treatment of leptin receptor deficiency</a>
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	2021-07-16
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V. , Herengracht 280, 1016BX Amsterdam, Holandia

Źródło: ChPL Imcivree

## 2.2. Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na:

- N-(karbonylometoksyglikol polietylenowy 2000) -1,2-distearoiloglicero-3-fosfoetanolaminę,
- karmelozę sodową,
- mannitol,
- fenol,
- alkohol benzylowy,
- edetynian sodu

### 2.2.2. Diagnostyka

Diagnostyka obejmuje badanie genetyczne w kierunku stwierdzenia mutacji genetycznych w obrębie genu POMC lub LEPR, ponadto badania uwzględniające masę oraz wysokość ciała, określenie ewentualnych stanów wykluczających możliwość zastosowania produktu leczniczego Imcivree.

#### 2.2.1.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

- masa i wysokość ciała
- badania genetyczne w kierunku mutacji POMC, LEPR
- określenie stanu funkcjonalnego nerek i wątroby (kreatynina, GFR, ASPAT, ALAT, bilirubina)
- parametry kardiologiczne (tętno i ciśnienie krwi)
- diagnostyka w kierunku depresji
- test ciążowy

#### 2.2.1.2. Monitorowanie

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Monitorowanie stanu skóry

Setmelanotyd ze względu na swoje działanie farmakologiczne może prowadzić do wystąpienia uogólnionego nasilenia pigmentacji skóry i ściemnienia barwy istniejących znamion. Corocznie należy wykonywać badanie skóry na całym ciele, aby kontrolować występujące przed rozpoczęciem leczenia setmelanotydem i nowo pojawiające się w jego trakcie zmiany barwnikowe.

#### Monitorowanie tętna i ciśnienia krwi

U pacjentów leczonych setmelanotydem podczas każdej wizyty lekarskiej (co najmniej raz na 6 miesięcy) należy kontrolować tętno i ciśnienie krwi w ramach standardowej praktyki klinicznej.

#### Długotrwały wzwód

W badaniach klinicznych setmelanotydu zgłaszano przypadki spontanicznego występowania wzvodu. Pacjenci powinni być poinstruowani, że w przypadku utrzymywania się wzvodu przez ponad 4 godziny należy zgłosić się po pomoc medyczną w celu uzyskania leczenia występującego priapizmu.

### Depresja

W badaniach klinicznych wśród pacjentów leczonych setmelanotydem zgłaszano przypadki depresji. Podczas leczenia produktem Imcivree pacjentów z depresją należy monitorować na każdej wizycie lekarskiej. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Imcivree, jeśli u pacjenta występują myśli lub zachowania samobójcze.

### Dzieci i młodzież

Lekarz zlecający leczenie powinien okresowo oceniać odpowiedź na stosowany setmelanotydy. U rosnących dzieci należy ocenić wpływ zmniejszania masy ciała na wzrost i dojrzewanie. Lekarz zlecający leczenie powinien monitorować rozwój (wzrost i masę ciała) za pomocą właściwych dla wieku i płci siatek centylowych.

### Immunogenność

Ze względu na potencjalnie immunogenne właściwości produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy u pacjentów po leczeniu setmelanotydem mogą wytworzyć się przeciwciała. Nie zaobserwowano gwałtownego spadku stężenia setmelanotydu, wskazującego na wystąpienie przeciwciał przeciwlękowych. W badaniach klinicznych (RM-493-012 oraz RM-493-015) odsetek dodatnich wyników badań przesiewowych na przeciwciała przeciwko setmelanotydom u pacjentów dorosłych i dzieci z niedoborem POMC lub LEPR wynosił 68% (19 z 28), a odsetek ujemnych wyników — 32%. U 68% pacjentów z dodatnim wynikiem badań przesiewowych na przeciwciała przeciwko setmelanotydom w badaniu potwierdzającym uzyskano wynik niejednoznaczny. U mniej więcej 23% pacjentów dorosłych i dzieci z niedoborem LEPR (3 pacjentów) potwierdzono dodatni wynik na przeciwciała przeciwko alfa-MSH, które występowały w niskim mianie i nie utrzymywały się. Spośród tych 3 pacjentów (23%) u dwóch dodatni wynik zarejestrowano po leczeniu produktem IMCIVREE, a u 1 — przed leczeniem tym produktem. U żadnego z pacjentów z niedoborem POMC nie potwierdzono występowania przeciwciał przeciwko alfa-MSH.

### **Substancje pomocnicze**

#### Alkohol benzylowy

Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg alkoholu benzylowego w 1 ml. Alkohol benzylowy może wywoływać reakcje alergiczne. Pacjentkom ciężarnym lub karmiącym piersią należy przedstawić informacje o potencjalnych zagrożeniach związanych z alkoholem benzylowym jako substancją pomocniczą, gdyż może on z czasem ulegać akumulacji i prowadzić do wystąpienia kwasicy metabolicznej. Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek ze względu na potencjalne zagrożenia związane z alkoholem benzylowym jako substancją pomocniczą, gdyż może on z czasem ulegać akumulacji i prowadzić do wystąpienia kwasicy metabolicznej.

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.



### 3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Imcivree stosowany we wskazaniu leczenie otyłości i kontroli uczucia głodu towarzyszącego potwierdzonemu w badaniach genetycznych związanemu z bialleliczną utratą funkcji niedoborowi proopiomelanokortyny (POMC), w tym PCSK1, lub receptora leptyny (LEPR) u osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne (C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 0.0000 nowych przypadków, chorobowość związana z Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne (C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49) wynosiła odpowiednio 4834.4000 u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years,), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 77 088,2 (55 832,4 - 102 948,0)
  - Kobiety: 56 944,2 (40 665,8 - 76 693,7)
  - Mężczyźni: 20 144,0 (14 664,1 - 30 103,8)

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 14 765,6 (11 322,8 - 27 069,0)
  - Kobiety: 6 691,4 (5 121,0 - 11 925,2)
  - Mężczyźni: 8 074,2 (5 533,4 - 17 531,5)

**Tabela 2. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne (C7A00-C7B8, D3A00-D3A8, D66-D69.49, D69.6-D70.0, D70.4-D77, D80-D84.9, D86.8, D86.82-D86.84, D86.86-D86.89, D89-D89.2, D89.8, D89.82-D89.9, E03-E03.1, E03.3-E06.3, E06.5-E07.9, E15-E16, E16.1-E16.9, E20-E23.0, E23.2-E24.1, E24.3, E24.8-E27.2, E27.4-E28.1, E28.3-E32.9, E34, E34.1-E35.8, E65-E66.09, E66.2-E68, E70-E80.09, E80.3-E85.9, E88-E88.9, E90-E998, Z83.4-Z83.49)**

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	6 691,4000	8 074,2000	14 765,6000
DALY	56 944,2000	20 144,0000	77 088,2000

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.]

### 3.1.2. Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: E66.9

#### Otyłość z niedoboru POMC

Neuropeptydy zsyntetyzowane i przetworzone z obszaru genu POMC są nieobecne lub występuje ich niedobór u pacjentów z otyłością z niedoboru POMC. Defekt dotyczy dwóch genów, z których oba znajdują się powyżej miejsca MC4R. Stwierdzenie obecności defektów genetycznych objawia się jako utrata funkcji w samym genie POMC oraz utrata funkcji w genie PCSK1, który koduje konwertazę proproteinową subtylizyna/keksyna typu 1. Białko PCSK1 przetwarza peptyd POMC w pochodne neuropeptydy MSH, które wiążą się z docelowymi neuronami podwzgórza MC4Rin. Te specyficzne zaburzenia powodują kliniczny niedobór POMC z powodu syntezy i/lub przetwarzania brakującej pochodnej (MSH) neuropeptydu, z następczym zmniejszeniem braku sygnalizacji poprzez ścieżkę podwzgórza MC4R pośredniczącą w kontroli apetytu i regulacji masy ciała przez centralny układ nerwowy (OUN). W związku z tym pacjenci dotknięci chorobą wykazują skrajnie wczesną otyłość i hiperfagię jako główne cechy kliniczne.

#### Otyłość z niedoboru LEPR

Wrodzony niedobór LEPR jest spowodowany mutacjami biallelicznymi w genie LEPR. Podobnie jak w przypadku niedoboru POMC, powoduje to również brak lub niewystarczającą sygnalizację przez szlak MC4R w celu aktywacji MC4R. Objawia się jak w przypadku POMC wczesną otyłością i hiperfagią.

### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

- homozygotyczne lub złożone warianty heterozygotyczne w genach POMC, w tym PCSK1 lub LEPR
- wiek 6 lat i powyżej
- BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> lub  $\geq 95$  percentyla siatek centylowych w przypadku dzieci
- brak stosowania intensywnej diety lub wysiłku
- przebyty zabieg ominięcia żołądkowego zakończony mniejszą niż 10% utratą masy ciała lub dowody na przybieranie masy ciała
- ujemny wywiad w kierunku schizofrenii, choroby dwubiegunowej, zaburzeń osobowości lub innych określonych w klasyfikacji [DSM-III](#) [American Psychiatric Association. (1980). Diagnostic and statistical manual. Washington, DC: APA Press.]
- wynik poniżej 15 pkt wg kwestionariusza zdrowia pacjenta [PHQ-9](#) (przesiewowe badanie w kierunku depresji)
- ujemny wywiad w kierunku prób samobójczych
- brak ciężkich stabilnych restrykcyjnych lub obturacyjnych chorób płuc będącej objawem skrajnej otyłości
- brak oznak znacznej niewydolności serca lub choroby nowotworowej
- wyniki prób wątrobowych mieszczące się w granicach przyjętej lokalnie normy
- ujemny wywiad w kierunku objawów niewydolności nerek
- ujemny wywiad rodzinny w kierunku raka skóry lub czerniaka lub albinizmu skórno-ocznego
- brak istotnych zmian skórnych świadczących o stanie przed nowotworowym
- brak przeciwwskazań do zastosowania analizowanej terapii

### 3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

Przeszukiwanie w pierwszej kolejności obejmowało dokument [EPAR](#), w przypadku dowodów wskazujących na istnienie dokumentów z wytycznymi dla analizowanego wskazania podjęte będą próby odnalezienia możliwie najwyższej jakości dokumentów krajowych, europejskich i międzynarodowych.

W dalszej kolejności przeszukano:

- Polskie Towarzystwo Dietetyki
- Instytut Matki i Dziecka
- the European Association of Metabolic Disorder
- the National Institute for Health and Care Excellence
- the Association of British Dietetician
- der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
- Guidelines International Network (G-I-N)
- Turning Research Into Practice (Trip)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2022-01-14. Nie odnaleziono żadnych wytycznych praktyki klinicznej.

#### Podsumowanie

Obecnie nie są opracowywane żadne zatwierdzone terapie ani produkty przeznaczone do leczenia otyłości i kontroli apetytu związanych z niedoborami POMC lub LEPR. Ponadto istnieją ograniczone dowody na jakiegokolwiek skuteczne leczenie dzieci lub młodzieży z tymi zaburzeniami genetycznymi. U znacznej liczby tych pacjentów podjęto próby przeprowadzenia zabiegów z zakresu chirurgii bariatrycznej, jednak obserwowana jest całkowita nieskuteczność tego typu działań. Chirurgia bariatryczna nie może rozwiązać podstawowego problemu klinicznego u analizowanej grupy pacjentów jakim jest brak sygnału sytości. W rezultacie potencjalne operacje takie jak ominięcie żołądkowe lub zespolenie jelitowo przełykowe, są uważane za przeciwwskazane, ponieważ tacy pacjenci utrzymują skrajny apetyt i przejadają się, co często prowadzi do istotnych powikłań. Ponadto nie ma dowodów, że leki zatwierdzone do leczenia otyłości podstawowej (w tym Orlistat, Saxenda i Mysimba) mogą zmniejszać masę ciała pacjentów z zaburzeniami szlaku MC4R. Ten brak skuteczności nie jest zaskakujący, ponieważ leki na otyłość nie dotyczą defektów sygnalizacji szlaku MC4R, które prowadzą do otyłości i braku kontroli apetytu. Wysiłki podejmowane przez pacjentów w zakresie modyfikacji stylu życia, w tym ćwiczeń i diety, również w większości przypadków okazały się nieskuteczne.

W przypadku otyłości z niedoboru POMC, jak i LEPR, silny głód i otyłość o wczesnym początku są bezpośrednim wynikiem defektu genetycznego i nie są podatne na modyfikację behawioralną, interwencję chirurgiczną, farmakologiczną lub zmiany środowiskowe. To właśnie te cechy odróżniają tych pacjentów od osób z ogólną ciężką otyłością i prowadzą do trudnej do leczenia postaci otyłości z poważnymi następstwami rozpoczynającymi się we wczesnym dzieciństwie, z objawami często widocznymi już w pierwszym roku życia. Obecnie nie ma wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedoborów POMC lub LEPR.

Często pacjenci z niedoborem POMC wymagają przez całe życie leczenia glikokortykosteroidami. Niedoczynność tarczycy należy monitorować i leczyć, jeśli występuje.

### 3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Setmelanotyd nie był wcześniej oceniany przez Agencję.

### 3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Obecnie w ramach listy refundacyjnej brak technologii lekowych finansowanych w ocenianym wskazaniu. Nie zidentyfikowano postępowań związanych z oceną wniosków o RDTL lub import docelowy. W ramach świadczeń finansowanych ze środków publicznych nie jest dostępny kompleksowy, interdyscyplinarny system leczenia otyłości, w tym brak jest finansowania działań związanych z profilaktyką i edukacją prozdrowotną.

#### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W analizowanym wskazaniu nie ma dostępnych żadnych opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych.

### 3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Analizując problem niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej przede wszystkim należy mieć na względzie istotność stanu klinicznego, następnie dostępne możliwości terapeutyczne, które mogą stanowić skuteczną terapię. Problem zdrowotny wskazuje na genetyczne podłoże, mutację skutkującą zaburzeniami w mechanizmie odczuwania głodu i sytości, przez co w obrazie klinicznym dominuje cecha wczesnej otyłości znacznego stopnia. Osoby z niedoborem POMC mają niski poziom proopiomelanokortyny, substancji, która jest przekształcana w kilka hormonów, w tym hormon stymulujący melanocyty (MSH). Niski poziom MSH prowadzi do utraty uczucia sytości po jedzeniu. U osób z niedoborem LEPR, receptor dla hormonu leptyny nie działa prawidłowo, więc nie ma sygnałów do nerwów, które powodują uczucie sytości i kontrolują uczucie głodu. Osoby z niedoborem POMC i LEPR odczuwają ciągły głód i szybko przybierają na wadze. Jak wykazano w dokumencie Europejskiej Agencji Leków obecnie nie ma dostępnych żadnych skutecznych opcji terapeutycznych.

Powyższe wnioski zostały potwierdzone przez analityków Agencji. Głównym problemem jest niska skuteczność typowych interwencji stosowanych przy reedukacji masy ciała lub wręcz przeciwwskazane jest ich wykorzystanie (chirurgia bariatryczna). Mając na uwadze wykazaną specyfikę problemu zdrowotnego jak i wyniki przeglądu potencjalnych opcji terapeutycznych należy uznać, że zidentyfikowana technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. Produkt leczniczy Imcivree, zawierający setmelanotyd we wskazaniu leczenie otyłości z niedoboru POMC lub LEPR jest jedyną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu.

## 4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1. Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Brak dostępnych danych dotyczących występowania otyłości spowodowanej niedoborem POMC lub niedoborem LEPR. Niemniej jednak, na podstawie bardzo małej liczby przypadków odnotowanych w światowej literaturze, szacuje się, że mniej niż 50 osób dotkniętych jest niedoborem POMC oraz mniej niż 90 osób niedoborem LEPR. W przeglądzie Kleinendorst 2020 oszacowano, że liczba pacjentów z niedoborem LEPR w Europie wynosi 998. Odpowiada to częstości występowania 1,34 na milion osób.

Ludność Polski do oszacowań przyjęto na podstawie [spisu powszechnego GUS z 2021 r.](#) (dostęp 25.01.2022 r.).

Na tej podstawie obliczono, że wielkość populacji z niedoborem LEPR wynosi 51 osób. Z kolei mając na względzie zaraportowany stosunek POMC do LEPR oszacowano populację z niedoborem POMC na 28 pacjentów. Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni setmelanotydem w Polsce wynosi 80 osób. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować setmelanotyd. Zdecydowano się przetestować wynik analizy wpływu na budżet dla wielkości populacji  $\pm 10\%$  względem analizy podstawowej.

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: nie zidentyfikowano

Liczba osób leczonych rocznie: nie zidentyfikowano

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 80 (72 - 88)

Szacowana populacja w pierwszym roku: 80 (72 - 88)

Szacowana populacja w drugim roku: 80 (72 - 88)

### 4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni setmelanotydem w Polsce wynosi 80 osób (51 z LEPR i 28 z POMC). Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować setmelanotyd. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

## 5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących setmelanotydu we wskazaniu leczenia otyłości i kontroli uczucia głodu towarzyszącego potwierdzonemu w badaniach genetycznych związanemu z bialleliczną utratą funkcji niedoborowi proopiomelanokortyny (POMC), w tym PCSK1, lub receptora leptyny (LEPR) u osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-17 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategia wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	leczenie otyłości i kontroli uczucia głodu towarzyszącego potwierdzonemu w badaniach genetycznych związanemu z bialleliczną utratą funkcji niedoborowi proopiomelanokortyny (POMC), w tym PCSK1, lub receptora leptyny (LEPR) u osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	setmelanotyd	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparator</b>	brak ograniczeń	
<b>Punkty końcowe</b>	brak ograniczeń	
<b>Typ badań</b>	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
<b>Inne</b>	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

## 5.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 2 badania jednoramienne. Charakterystykę badań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><u>Typ:</u> badanie otwartej próby z prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo okresem wycofania leczenia</p> <p><u>Akronim:</u> <b>RM-493-012 Clément 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Rhythm Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p><u>liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe):</u> wielośrodkowe, dziesięć szpitali w Ameryce Północnej (Kanada i USA) i Europie (Belgia, Francja, Niemcy, Holandia i Wielka Brytania).</p> <p><u>liczba ramion:</u> 1</p> <p><u>randomizacja:</u> brak randomizacji, włączając w to okres podwójnie zaślepieniego okresu sekwencji wycofania</p> <p><u>zaślepienie:</u> częściowe, w okresie 8-tygodniowego wycofania leczenia</p> <p><u>okres obserwacji:</u> rok</p> <p><u>inne informacje:</u> Projekt badania zakładał okres aktywnego leczenia po ustaleniu indywidualnej dawki terapeutycznej, trwający 52 tygodnie, jednak w tym okresie zaszyty jest również okres 4 tygodni na placebo.</p> <p>Plan obejmował pierwszy okres badania, w którym pacjenci otrzymywali setmelanotyd jawnie, grupy podzielono ze względu na wiek: co najmniej 18 lat (dawka początkowa 1 mg) i przed ukończeniem 18 r.ż. (dawka początkowa 0,5 mg). Następnie ustalano dawkę terapeutyczną, maksymalnie w ciągu 12 pierwszych tygodni. Początek okresu, w którym stosowano dawkę terapeutyczną uznawano za początek okresu leczenia.</p> <p>Drugi okres badania obejmował 10 tygodni otrzymywania analizowanej technologii w otwartej próbie, następnie 8 tygodni sekwencji wycofania z leczenia (sekwencja dla uczestników z utratą masy ciała co najmniej 5kg lub 5% utraty masy ciała w przypadku początkowej masy nie przekraczającej 100kg, był to okres podwójnie zaślepienie i kontrolowany placebo przez 4 tygodnie), następnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• homozygotyczne lub złożone warianty heterozygotyczne mutacji w genach POMC w tym PCSK1</li> <li>• wiek 6 lat i powyżej</li> <li>• otyłość rozumiana jako BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> (wiek <math>\geq 18</math> lat); otyłość z BMI <math>\geq 95</math>. centyla dla wieku na wykresie wzrostu (wiek <math>&lt; 18</math> lat)</li> <li>• uczestnik jest w stanie komun kować się z badaczem, zrozumieć i przestrzegać wymagań badania oraz być w stanie zrozumieć i podpisać pisemną świadomą zgodę</li> <li>• uczestniczki w wieku rozrodczym musiały wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji</li> <li>• uczestnicy płci męskiej z partnerkami w wieku rozrodczym musieli zgodzić się na metodę podwójnej bariery, jeśli stali się aktywni seksualnie podczas badania. Mężczyźni nie mogą być dawcami nasienia w trakcie i przez 90 dni po ich udziale w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostatnio stosowana intensywna dieta i/lub schemat ćwiczeń fizycznych, rozumianych jako próba znacznej modyfikacji stylu życia</li> <li>• operacja ominięcia żołądka (typu Roux-en-Y gastric by-pass) skutkująca ponad 10% utratą masy ciała bez oznak odzyskania masy ciała, rozumiana jako osiągnięcie sukcesu terapeutycznego</li> <li>• rozpoznanie schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzenia osobowości lub innych zaburzeń sklasyfikowanych w skali DSM-III, które zdaniem badacza mogą znacząco zakłócić analizę uzyskanych wyników w trakcie trwania badania</li> <li>• wynik PHQ-9 <math>\geq 15</math></li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u> setmelanotyd podawany we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce pojedynczej, raz dziennie, dostosowanie dawki trwało co najmniej 2 tygodnie, maksymalnie 12 tygodni, zindywidualizowaną dawkę terapeutyczną określono na podstawie utraty masy ciała o około 2-3 kg/tydzień w przypadku pacjentów dorosłych oraz o około 1-2 kg/tydzień w przypadku dzieci, parametr utraty masy ciała badano co 2 tygodnie zwiększając dawkę o 0,5 mg. Jako dawkę maksymalną przyjęto 3 mg (wnioski z badania fazy II prowadzonego uprzednio)</p> <p><u>Komparator:</u> badanie jednoramienne bez porównania z komparatorem badanie jednoramienne bez porównania z komparatorem</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek uczestników, u których uzyskano co najmniej 10% spadek masy ciała w porównaniu z wartością początkową</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• parametry właściwe do oceny bezpieczeństwa i tolerancji leczenia, rozumiane jako tętno, ciśnienie krwi, częstość i nasilenie zdarzeń nieporządkanych raportowanych zgodnie z klasyfikacją CTCAE wersji 4.0</li> <li>• średnia procentowa zmiana masy ciała</li> <li>• średnia procentowa zmiana w punktacji odczuwania głodu/sytości w oparciu o 11-punktową skalę L kerta, prowadzoną u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat</li> <li>• proporcja pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 25% redukcję w punktacji odczuwania głodu/sytości</li> <li>• zmiana obwodu talii</li> <li>• zmiana parametrów metabolicznych</li> <li>• zmiana odsetka FM (ang. fat mas, tłuszczowa masa ciała raportowania w badaniach bioimpedancji elektrycznej lub określona na podstawie metody podwójnej absorpcjometrii promieni X)</li> </ul>



Imcivree (setmelanotyd) jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>wszyscy pacjenci przechodzili do otwartej próby leczenia przez kolejne 32 tygodnie —&gt; łącznie 10+8+32 - 50 tygodni w fazie leczenia.</p> <p>Po ukończeniu, czyli otrzymaniu ostatniej dawki minimum w 52 tygodniu trwania badania pacjenci mogli zakończyć udział w badaniu lub uczestniczyć w okresie obserwacji do czasu zakończenia zbierania danych.</p> <p><b>Projekt badania stanowi załącznik 2 niniejszego opracowania</b>  <a href="https://tli.aotm.gov.pl/api/media/17D05F6C-C022-405D-A31E-451D22A1C663.jpeg">https://tli.aotm.gov.pl/api/media/17D05F6C-C022-405D-A31E-451D22A1C663.jpeg</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wszelkie myśli samobójcze typu 4 lub 5 w C-SSRS, jakkolwiek historia próby samobójczej w życiu lub jakiegokolwiek zachowanie samobójcze w ciągu ostatniego miesiąca</li> <li>• obecna ciężka, stabilna, restrykcyjna lub obturacyjna choroba płuc będąca konsekwencją skrajnej otyłości, oznaką znacznej niewydolności serca lub choroby onkologicznej sklasyfikowanej gdzie indziej</li> <li>• historia poważnej niewydolności lub uszkodzenia wątroby lub aktualny nieprawidłowy wyn k testu wątrobowego (transaminazy alaninowej i/lub asparaginowej)</li> <li>• obecność zaburzeń czynności nerek obecna lub w wywiadzie</li> <li>• bliska rodzinna historia raka skóry lub czerniaka lub a binizmu skórno-gałkowego, obecna lub w wywiadzie</li> <li>• znaczące zmiany dermatologiczne dotyczące czerniaka lub zmian skórnych przed nowotworowych</li> <li>• w opinii badacza pacjent nie spełnia innych kryteriów nie ujętych w programie</li> <li>• uczestnictwo w badaniu klinicznym w ciągu 3 miesięcy od pierwszego dnia podawania</li> <li>• znaczna nadwrażliwość na setmelanotyd</li> <li>• niezdolność do przestrzegania schematu wstrzyknięć podskórnych</li> <li>• osoby, które zostały umieszczone w instytucji na mocy orzeczenia urzędowego lub sądowego, a także osoby będące na utrzymaniu sponsora, badacza lub ośrodka badawczego.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów ogółem:</u> 10 w grupie interwencji: 10</p>		

Imcivree (setmelanotyd) jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><u>Typ:</u> badanie otwartej próby z prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo okresem wycofania leczenia</p> <p><u>Akronim:</u> <b>RM-493-015 Clément 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Rhythm Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p><u>liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe):</u> wielośrodkowe, dziesięć szpitali w Ameryce Północnej (Kanada i USA) i Europie (Belgia, Francja, Niemcy, Holandia i Wielka Brytania).</p> <p><u>liczba ramion:</u> 1</p> <p><u>randomizacja:</u> brak randomizacji, włączając w to okres podwójnie zaślepieniego okresu sekwencji wycofania</p> <p><u>zaślepienie:</u> częściowe, w okresie 8-tygodniowego wycofania leczenia typ hipotezy</p> <p><u>okres obserwacji:</u> rok</p> <p>inne informacje: Projekt badania zakładał okres aktywnego leczenia po ustaleniu indywidualnej dawki terapeutycznej, trwający 52 tygodnie, jednak w tym okresie zaszyty jest również okres 4 tygodni na placebo. Plan obejmował pierwszy okres badania, w którym pacjenci otrzymywali setmelanotyd jawnie, grupy podzielono ze względu na wiek: co najmniej 18 lat (dawka początkowa 1 mg) i przed ukończeniem 18 r.ż. (dawka początkowa 0,5 mg). Następnie ustalano dawkę terapeutyczną, maksymalnie w ciągu 12 pierwszych tygodni. Początek okresu, w którym stosowano dawkę terapeutyczną uznawano za początek okresu leczenia.</p> <p>Drugi okres badania obejmował 10 tygodni otrzymywania analizowanej technologii w otwartej próbie, następnie 8 tygodni sekwencji wycofania z leczenia (sekwencja dla uczestników z utratą masy ciała co najmniej 5kg lub 5% utraty masy ciała w przypadku początkowej masy nie przekraczającej 100kg, był to okres podwójnie zaślepieniego i kontrolowany placebo przez 4 tygodnie), następnie wszyscy pacjenci przechodzili do otwartej próby leczenia przez kolejne 32 tygodnie → łącznie 10+8+32 - 50 tygodni w fazie leczenia.</p> <p>Po ukończeniu, czyli otrzymaniu ostatniej dawki minimum w 52 tygodniu trwania</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• homozygotyczne lub złożone warianty heterozygotyczne mutacji w genach <b>LEPR</b></li> <li>• wiek 6 lat i powyżej</li> <li>• otyłość rozumiana jako BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> (wiek <math>\geq 18</math> lat); otyłość z BMI <math>\geq 95</math>. centyla dla wieku na wykresie wzrostu (wiek &lt;18 lat)</li> <li>• uczestnik jest w stanie komun kować się z badaczem, zrozumieć i przestrzegać wymagań badania oraz być w stanie zrozumieć i podpisać pisemną świadomą zgodę</li> <li>• uczestniczki w wieku rozrodczym musiały wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji</li> <li>• uczestnicy płci męskiej z partnerkami w wieku rozrodczym musieli zgodzić się na metodę podwójnej bariery, jeśli stali się aktywni seksualnie podczas badania. Mężczyźni nie mogą być dawcami nasienia w trakcie i przez 90 dni po ich udziale w badaniu</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostatnio stosowana intensywna dieta i/lub schemat ćwiczeń fizycznych, rozumianych jako próba znacznej modyfikacji stylu życia</li> <li>• operacja omięcia żołądka (typu Roux-en-Y gastric by-pass) skutkująca ponad 10% utratą masy ciała bez oznak odzyskania masy ciała, rozumiana jako osiągnięcie sukcesu terapeutycznego</li> <li>• rozpoznanie schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej, zaburzenia osobowości lub innych zaburzeń sklasyfikowanych w skali DSM-III, które zdaniem badacza mogą znacząco zakłócić analizę uzyskanych wyników w trakcie trwania badania</li> <li>• wyn k PHQ-9 <math>\geq 15</math></li> <li>• wsze kie myśli samobójcze typu 4 lub 5 w C-SSRS, jakkolwiek historia próby samobójczej w życiu lub jakiegokolwiek zachowanie samobójcze w ciągu ostatniego miesiąca</li> </ul>	<p><u>Interwencja:</u> setmelanotyd podawany we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce pojedynczej, raz dziennie, dostosowanie dawki trwało co najmniej 2 tygodnie, maksymalnie 12 tygodni, zindywidualizowaną dawkę terapeutyczną określono na podstawie utraty masy ciała o około 2-3 kg/tydzień w przypadku pacjentów dorosłych oraz o około 1-2 kg/tydzień w przypadku dzieci, parametr utraty masy ciała badano co 2 tygodnie zwiększając dawkę o 0,5 mg. Jako dawkę maksymalną przyjęto 3 mg (wnioski z badania fazy II prowadzonego uprzednio)</p> <p><u>Komparator:</u> badanie jednoramienne bez porównania z komparatorem badanie jednoramienne bez porównania z komparatorem</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek uczestników, u których uzyskano co najmniej 10% spadek masy ciała w porównaniu z wartością początkową</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• parametry właściwe do oceny bezpieczeństwa i tolerancji leczenia, rozumiane jako tętno, ciśnienie krwi, częstość i nasilenie zdarzeń nieporządkanych raportowanych zgodnie z klasyfikacją CTCAE wersji 4.0</li> <li>• średnia procentowa zmiana masy ciała</li> <li>• średnia procentowa zmiana w punktacji odczuwania głodu/sytości w oparciu o 11-punktową skalę Likerta, prowadzoną u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat</li> <li>• proporcja pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 25% redukcję w punktacji odczuwania głodu/sytości</li> <li>• zmiana obwodu talii</li> <li>• zmiana parametrów metabolicznych</li> <li>• zmiana odsetka FM (ang. fat mas, tłuszczowa masa ciała raportowania w badaniach bioimpedancji elektrycznej lub określona na podstawie metody podwójnej absorpcjometrii promieni X)</li> </ul>

Imcivree (setmelanotydy) jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
	<p>badania pacjenci mogli zakończyć udział w badaniu lub uczestniczyć w okresie obserwacji do czasu zakończenia zbierania danych.</p> <p><b>Projekt badania stanowi załącznik 2 niniejszego opracowania</b></p> <p><a href="https://tli.aotm.gov.pl/api/media/17D05F6C-C022-405D-A31E-451D22A1C663.jpeg">https://tli.aotm.gov.pl/api/media/17D05F6C-C022-405D-A31E-451D22A1C663.jpeg</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecna ciężka, stabilna, restrykcyjna lub obturacyjna choroba płuc będąca konsekwencją skrajnej otyłości, oznaką znacznej niewydolności serca lub choroby onkologicznej sklasyfikowanej gdzie indziej</li> <li>• historia poważnej niewydolności lub uszkodzenia wątroby lub aktualny nieprawidłowy wynik testu wątrobowego (transaminazy alaninowej i/lub asparaginowej)</li> <li>• obecność zaburzeń czynności nerek obecna lub w wywiadzie</li> <li>• bliska rodzinna historia raka skóry lub czerniaka lub albinizmu skórno-gałkowego, obecna lub w wywiadzie</li> <li>• znaczące zmiany dermatologiczne dotyczące czerniaka lub zmian skórnych przed nowotworowych</li> <li>• w opinii badacza pacjent nie spełnia innych kryteriów nie ujętych w programie</li> <li>• uczestnictwo w badaniu klinicznym w ciągu 3 miesięcy od pierwszego dnia podawania</li> <li>• znaczna nadwrażliwość na setmelanotydy</li> <li>• niezdolność do przestrzegania schematu wstrzyknięć podskórnych</li> <li>• osoby, które zostały umieszczone w instytucji na mocy orzeczenia urzędowego lub sądowego, a także osoby będące na utrzymaniu sponsora, badacza lub ośrodka badawczego.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów ogółem: 11</p> <p>w grupie interwencji: 11</p>		

### 5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

W celu odnalezienia dodatkowych informacji o badaniach klinicznych dotyczących setmelanotydu przeszukano bazę badań klinicznych zarejestrowanych w [clinicaltrials.org](https://clinicaltrials.org). Łącznie w bazie odnaleziono 22 badania, z których większość to badania dotyczące otyłości z niedoboru POMC lub LEPR.

1. Badanie fazy II u pacjentów z rzadkimi zaburzeniami genetycznymi z otyłością w przebiegu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03013543?term=Setmelanotide&draw=3&rank=1>
  - o aktywne, nie prowadzące rekrutacji pacjentów
  - o POMC, LEPR, zespół Smith-Magenis, niedobór receptora 4 dla melanokortyny
2. Długoterminowa faza przedłużonej obserwacji badań nad skutecznością setmelanotydu w LEPR <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03651765?term=Setmelanotide&draw=3&rank=2>
  - o do badania obecnie trwa rekrutacja pacjentów
  - o LEPR
3. Badanie otwartej próby nad setmelanotydem w otyłością pochodzenia podwzgórzowego <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04725240?term=Setmelanotide&draw=3&rank=3>
  - o do badania obecnie trwa rekrutacja pacjentów
  - o otyłość pochodzenia podwzgórzowego
4. Badanie nad setmelanotydem u pojedynczego pacjenta z częściową lipodystrofią <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03262610?term=Setmelanotide&draw=3&rank=4>
  - o badanie zakończone
  - o otyłość z hipertrójglicydemią
5. Badanie nad setmelanotydem, agonistą receptora 4 dla melanokortyny w zespole Bardet-Biedl oraz zespole Alstroma, u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiego stopnia otyłością <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03746522?term=Setmelanotide&draw=3&rank=5>
  - o badanie zakończone
  - o zespół Bardet-Biedl, zespół Alstroma
  - o grupa kontrolna placebo
6. Badanie nad setmelanotydem w redukcji odstępu QT u zdrowych ochotników <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05046132?term=Setmelanotide&draw=3&rank=6>
  - o do badania obecnie trwa rekrutacja pacjentów
  - o zdrowi ochotnicy
  - o grupa kontrolna z moksyflokscyną oraz placebo
7. Badanie nad setmelanotydem w otyłości spowodowanej niedoborem LEPR <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03287960?term=Setmelanotide&draw=3&rank=7>
  - o badanie zakończone
  - o LEPR
  - o grupa kontrolna placebo

8. Badanie przyczyn otyłości u dzieci spowodowanej rzadkimi wadami genetycznymi  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04966741?term=Setmelanotide&draw=3&rank=8>
  - o brak rozpoczętej rekrutacji do badania
  - o zespół Bardet-Biedl, POMC, LEPR
9. Badanie nad setmelanotydem w leczeniu wczesnej otyłości z niedoboru POMC  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02896192?term=Setmelanotide&draw=3&rank=9>
  - o badanie zakończone
  - o POMC
  - o badanie z grupą kontrolną placebo
10. Badanie nad RM-493 (setmelanotydy) w leczeniu pacjentów z niedoborem POMC  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02507492?term=Setmelanotide&draw=3&rank=10>
  - o status badania nieznan
  - o homozygotyczny lub heterozygotyczny wariant POMC lub LEPR
11. Badanie fazy I do oceny parametrów farmakokinetycznych setmelanotydu u pacjentów z różnego stopnia niewydolnością nerek  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348175?term=Setmelanotide&draw=3&rank=11>
  - o badanie zakończone
  - o niewydolność nerek
12. Badanie fazy II do oceny parametrów skuteczności i bezpieczeństwa RM-493 (setmelanotydy) w leczeniu otyłych pacjentów z zespołem Prader-Willi  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02311673?term=Setmelanotide&draw=3&rank=12>
  - o badanie zakończone
  - o zespół Prader-Willi
  - o grupa kontrolna placebo
13. Protokół poszerzonego dostępu dla setmelanotydu w leczeniu zespołu Bardet-Biedl  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05183802?term=Setmelanotide&draw=3&rank=13>
  - o dostępna rekrutacja pacjentów
  - o zespół Bardet-Biedl
14. Badanie fazy III nad setmelanotydem u pacjentów z otyłością w przebiegu niedoborów genów POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1, PCSK1 N221D  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05093634?term=Setmelanotide&draw=3&rank=14>
  - o brak rozpoczętej rekrutacji do badania
  - o defekty szlaku receptora 4 dla melanokortyny
  - o grupa kontrolna placebo
15. Badanie fazy 1b/2a do oceny skuteczności i bezpieczeństwa RM-493 (setmelanotydy) u pacjentów z otyłością  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02041195?term=Setmelanotide&draw=3&rank=16>
  - o badanie zakończone
  - o nadmierna masa ciała
  - o grupa kontrolna placebo

16. Badanie fazy II u pacjentów z defektami genetycznymi w szlaku receptora 4 dla melanokortyny <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04963231?term=Setmelanotide&draw=3&rank=15>
  - o brak rozpoczętej rekrutacji do badania
  - o defekty szlaku receptora 4 dla melanokortyny
  - o grupa kontrolna placebo
17. Badanie do oceny skuteczności i tolerancji, parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych RM-493 (setmelanotydyd) u zdrowych, otyłych, wolnych od cukrzycy ochotników <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02431442?term=Setmelanotide&draw=3&rank=17>
  - o badanie zakończone
  - o otyłość
  - o grupa kontrolna placebo
18. Badanie fazy II do oceny skuteczności i bezpieczeństwa RM-493 (setmelanotydyd) u pacjentów z otyłością <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749137?term=Setmelanotide&draw=3&rank=18>
  - o badanie zakończone
  - o nadmierna masa ciała
  - o grupa kontrolna placebo
19. Badanie nad wpływem RM-493 (setmelanotydyd) na wydatek energetyczny u pacjentów z otyłością <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01867437?term=Setmelanotide&draw=3&rank=19>
  - o badanie zakończone
  - o otyłość chorobliwa
  - o grupa kontrolna placebo
20. Obserwacyjne, prospektywne badanie naturalnego przebiegu wczesnej otyłości olbrzymiej spowodowanej bi-alleliczną mutacją z utratą funkcji genu POMC, PCSK1, LEPR <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03621007?term=Setmelanotide&draw=3&rank=20>
  - o badanie zakończone
  - o POMC, LEPR
21. Rejestr TEMPO <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03479437?term=Setmelanotide&draw=3&rank=21>
  - o badanie zakończone
  - o otyłość olbrzymia w przebiegu wad genetycznych
22. Badanie nad fenotypową charakteryzacją ciężkich przypadków otyłości u dzieci i dorosłych <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02849977?term=Setmelanotide&draw=3&rank=22>
  - o status badania nieznan
  - o POMC, LEPR

## 5.4. Ocena jakości badań

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

dwa badania otwartej próby z prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo okresem wycofania leczenia

**Tabela 5. Ocena jakości badania wg NICE**

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Nie

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania rejestracyjnego RM-493-012 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 6 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Zidentyfikowane ograniczenia obejmowały brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji pacjentów do badania oraz brak przeprowadzenia analizy w podgrupach.

### 5.4.2. Opis komparatora

Badanie jednoramienne bez porównania z komparatorem.

### 5.4.3. Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowy punkt końcowy (odsetek uczestników, którzy osiągnęli co najmniej 10% utratę masy ciała w porównaniu ze stanem wyjściowym po około 1 roku) porównano ze wskaźnikiem referencyjnym wynoszącym 5%.

Dostępne dane sugerują, że około 0% osób z niedoborem POMC lub LEPR wykazywałoby co najmniej 10% utratę wagi w ciągu jednego roku. Dane z doniesień o naturalnym przebiegu choroby, dotyczące utraty wagi u osób z otyłością z niedoborem POMC lub LEPR były ograniczone. Dane od 24 uczestników (12 uczestników z niedoborem POMC i 12 uczestników z niedoborem LEPR) i łącznie około 315 indywidualnych pacjentolat (~124 pacjentolat dla niedoboru POMC i ~191 pacjentolat dla niedoboru LEPR), wskazują że wystąpiły 3 (~2,4%) przypadki u uczestników z niedoborem POMC, którzy stracili ponad 10% masy ciała w ciągu roku, przy czym dwa z nich były związane z poważnymi interwencjami terapeutycznymi. Podobnie wystąpiły 3 (1,6%) przypadki u uczestników z niedoborem LEPR, którzy stracili więcej niż 10% masy ciała w danym roku, przy czym wszystkie trzy z nich były związane z poważnymi interwencjami terapeutycznymi. Pozostawia to szacunkową spontaniczną utratę wagi o 10% występującą w tempie <1% w przypadku braku interwencji. Wyniki te sugerują, że pierwotne założenie, że około 0% osób z niedoborem POMC lub LEPR wykaże co najmniej 10% utratę masy ciała w ciągu jednego roku bez interwencji, jest uzasadnione. Z wykluczeniem pacjentów, którzy przeszli operację bariatryczną

w tych badaniach klinicznych i ogólnym przeciwwskazaniem do operacji bariatrycznej w tej populacji, 5-procentowy historyczny wskaźnik referencyjny jest prawdopodobnie założeniem konserwatywnym.

#### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

- analizy spoczynkowego wydatku energetycznego (REE), parametrów życiowych i zdarzeń niepożądanych przeprowadzono w zestawie właściwym dla analizy bezpieczeństwa, który obejmował wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;
- pomiary koloru skóry przeprowadzono w ramach opcjonalnego badania dodatkowego.

#### 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Na podstawie raportu EMA zidentyfikowano ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- badanie jednoramienne – brak komparatora;
- badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- badanie w toku; przedstawione dane nie są ostateczne;
- brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak przeżycie całkowite i jakość życia;
- mała liczebność populacji badanej.
- Porównanie pierwszorzędowych punktów końcowych zostało przeprowadzone na podstawie danych historycznych przed leczeniem uczestników włączonych do obu kluczowych badań. To porównanie wykazało medianę przyrostu masy ciała przed przystąpieniem do badań w porównaniu z medianą utraty masy ciała obserwowaną podczas prób. Ponieważ jednak zmiany masy ciała zależą również od wieku, takie porównanie należy traktować raczej jako względne niż bezwzględne. Ponadto należy mieć na uwadze, że dane historyczne nie zostały zaraportowane wobec czego brak możliwości weryfikacji ich poprawności czy struktury.
- Brak oceny potencjalnej zmienności odpowiedzi w odniesieniu do czynników genetycznych. Analizy badające korelacje mutacji bi-allelicznych lub utraty funkcji POMC i PCSK1 oraz niedoboru POMC z powodu różnych wariantów z wielkością efektu dla punktów końcowych skuteczności setmelanotydu nie zostały podjęte.
- Brak reprezentatywności próby badanej – obecnie brak jest wiedzy na temat skuteczności i rozważań dotyczących dawkowania u osób w podeszłym wieku, pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ pacjenci z powyższymi cechami nie zostali uwzględnieni w badaniu. Dostępne są dane dotyczące pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, ale nie pozwalają one na właściwą ocenę dawkowania, ponieważ nie dokonano modyfikacji dawkowania. Również brak danych dotyczących pacjentów w wieku <8 lat co nie pozwala dokonać ekstrapolacji wyników na młodszych pacjentów.
- Pomimo osiągnięcia korzystnych wyników we wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktach końcowych, porównanie wyników w obu badaniach wskazało, że pacjenci z otyłością wynikającą z niedoboru LEPR mają mniej korzystną odpowiedź kliniczną na leczenie w odniesieniu do stopnia utraty masy ciała w porównaniu z pacjentami z otyłością z wynikającą z niedoboru POMC / PCSK1, odwrotne wnioski nasuwają się analizując dane, jeśli chodzi o poprawę w odczuwaniu głodu. Prawdopodobnie może to odzwierciedlać różnicę w ekspresji POMC / PCSK1 i LEPR w obszarach zwyczajowo nazywanych układem nagrody-kary. Ci pacjenci cierpią zatem na cięższą postać choroby, ponieważ ich podstawowy poziom odczuwania głodu jest tak znacznie obniżony, że każda poprawa jest odczuwana jako bardziej skuteczna.

Dwóch pacjentów z populacji otyłych z niedoborem LEPR miało niewytłumaczalnie mniej korzystne odpowiedzi, wykazano jednak, że ich niekontrolowana cukrzyca, jak również stosowanie prednizolonu, mogły przyczynić się do takiej odpowiedzi.

Biorąc pod uwagę rzadkość występowania schorzeń będących przedmiotem badań, a co za tym idzie brak szerokiego dostępu do pacjentów, przeprowadzenie badania z randomizacją i zaplanowanie silnej analizy



statystycznej jest utrudnione. Należy to mieć na uwadze przy rozważaniu siły obserwowanych wyników i wynikających niepewności, takich jak na przykład potencjalne ryzyko błędu systematycznego.

#### 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- liczebność populacji nie pozwalająca na właściwą analizę statystyczną różnic
- brak raportowanych istotnych klinicznie punktów końcowych
- brak przeprowadzonej oceny długoterminowej skuteczności
- brak przeprowadzonej oceny wpływu na przeżycie lub jakość życia pacjentów
- brak odniesienia do grupy kontrolnej

## 5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

### Badanie RM-493-012

Ocena skuteczności setmelanotydu u pacjentów z otyłością niedoborową wynikającą z defektu w obszarze genu POMC została przeprowadzona w oparciu o badanie jednoramienne umiarkowanej jakości metodologicznej (6/8 pkt. wg narzędzia NICE) na bardzo ograniczonej liczbie pacjentów. Mając na względzie wykazane ograniczenia dotyczące potencjalnego ryzyka błędu systematycznego raportowanych danych, rozbieżne dane o skuteczności w zależności od rodzaju mutacji należy uznać wyniki jako dane obarczone niską wiarygodnością. Ponadto obecnie brak jest wiedzy na temat skuteczności i rozważań dotyczących dawkowania u osób w podeszłym wieku, pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ pacjenci z powyższymi cechami nie zostali uwzględnieni w badaniu. Dostępne są dane dotyczące pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, ale nie pozwalają one na właściwą ocenę dawkowania, ponieważ nie dokonano modyfikacji dawkowania. Również brak danych dotyczących pacjentów w wieku <8 lat co nie pozwala dokonać ekstrapolacji wyników na młodszych pacjentów. Tym samym odnośnienie wyników badania na populację generalną obarczone jest niepewnością co do rzeczywistego efektu ocenianego produktu leczniczego.

### Badanie RM-493-015

Ocena skuteczności setmelanotydu u pacjentów z otyłością niedoborową wynikającą z defektu w obszarze genu LEPR została przeprowadzona w oparciu o badanie jednoramienne umiarkowanej jakości metodologicznej (6/8 pkt. wg narzędzia NICE) na bardzo ograniczonej liczbie pacjentów. Mając na względzie wykazane ograniczenia dotyczące potencjalnego ryzyka błędu systematycznego raportowanych danych, rozbieżne dane o skuteczności w zależności od rodzaju mutacji należy uznać wyniki jako dane obarczone niską wiarygodnością. Ponadto obecnie brak jest wiedzy na temat skuteczności i rozważań dotyczących dawkowania u osób w podeszłym wieku, pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ pacjenci z powyższymi cechami nie zostali uwzględnieni w badaniu. Dostępne są dane dotyczące pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, ale nie pozwalają one na właściwą ocenę dawkowania, ponieważ nie dokonano modyfikacji dawkowania. Również brak danych dotyczących pacjentów w wieku <8 lat co nie pozwala dokonać ekstrapolacji wyników na młodszych pacjentów. Tym samym odnośnienie wyników badania na populację generalną obarczone jest niepewnością co do rzeczywistego efektu ocenianego produktu leczniczego.

## 6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

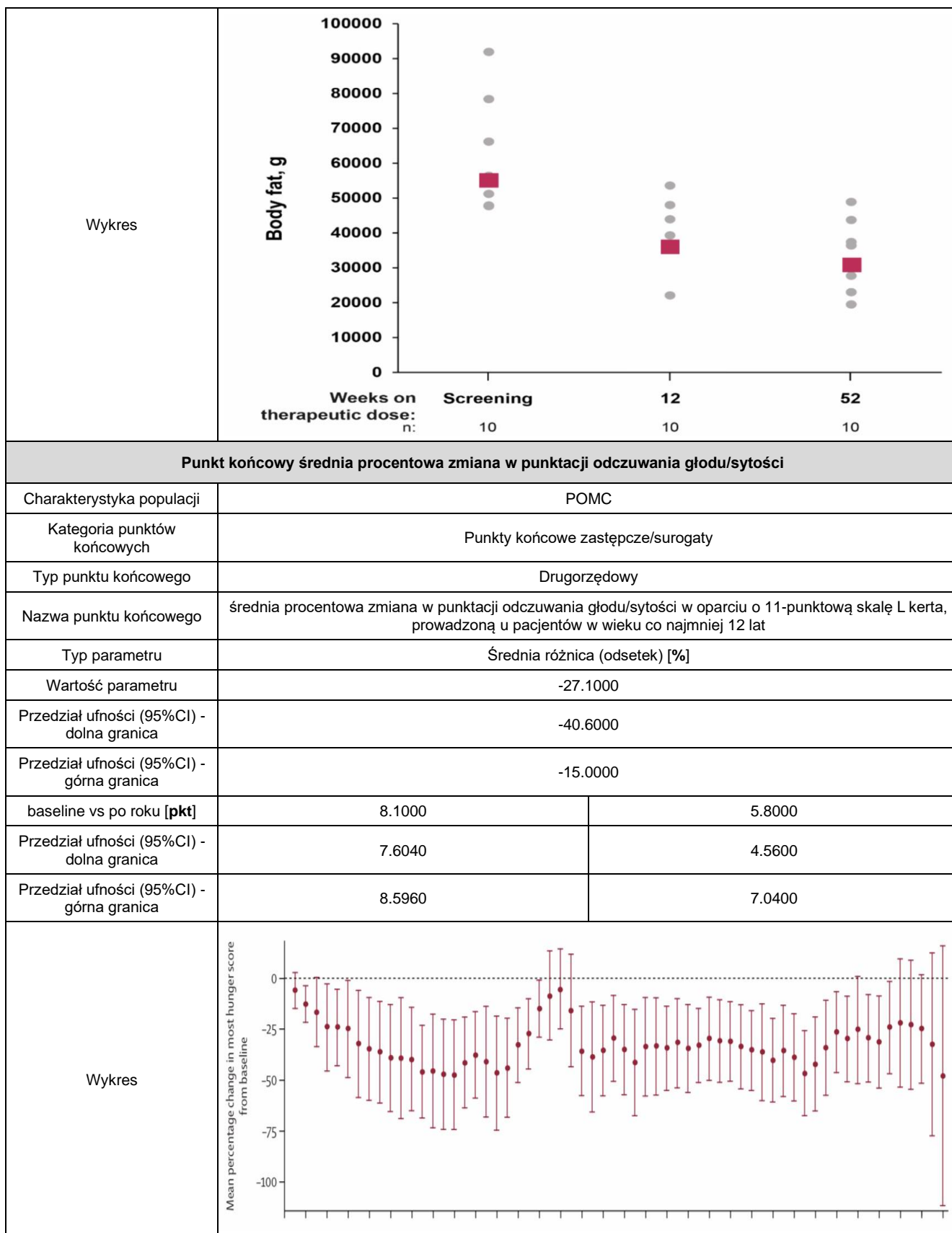
### 6.1. Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 6. wyniki badań włączonych do przeglądu

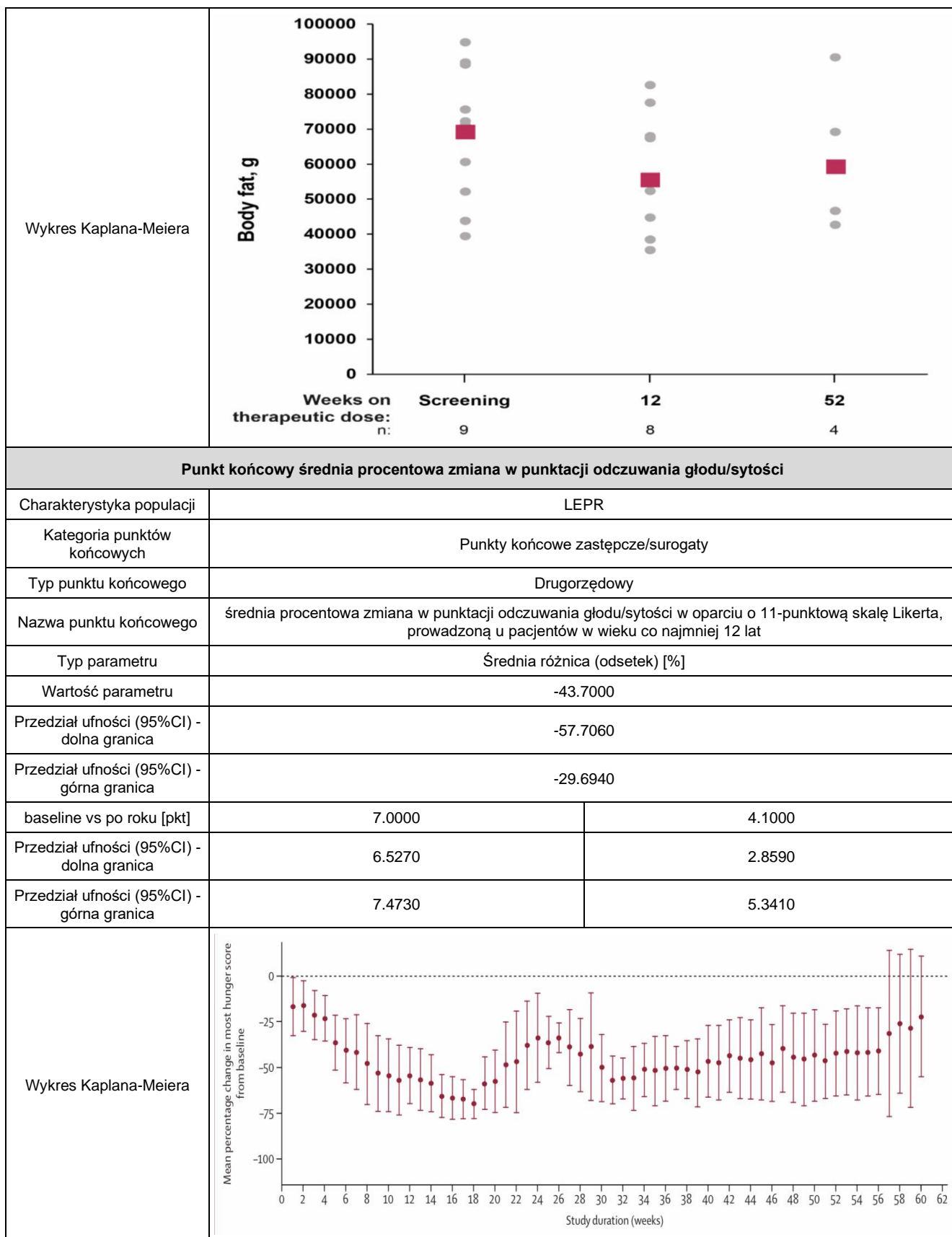
Badanie 1	RM-493-012 Clément, 2020	
<b>Punkt końcowy odsetek uczestników, u których uzyskano co najmniej 10% spadek masy ciała</b>		
Charakterystyka populacji	POMC	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	odsetek uczestników, u których uzyskano co najmniej 10% spadek masy ciała w porównaniu z wartością początkową	
Typ parametru	Odsetek (ramię interwencji) [%]	
Wartość parametru	80.0000	
<b>Punkt końcowy co najmniej 25% spadek masy ciała</b>		
Charakterystyka populacji	POMC	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	odsetek uczestników, u których uzyskano co najmniej 25% spadek masy ciała w porównaniu z wartością początkową	
Typ parametru	Odsetek [%]	
Wartość parametru	70.0000	
<b>Punkt końcowy co najmniej 25% redukcję w punktacji odczuwania głodu/sytości</b>		
Charakterystyka populacji	POMC	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	proporcja pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 25% redukcję w punktacji odczuwania głodu/sytości	
Typ parametru	Odsetek [%]	
Wartość parametru	43.0000	
<b>Punkt końcowy procentowa zmiana obwodu talii</b>		
Charakterystyka populacji	POMC	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	procentowa zmiana obwodu talii	
Typ parametru	Średnia różnica (odsetek) [%]	
Wartość parametru	-14.9000	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-19.6110	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-10.1890	
baseline vs po roku [cm]	118.9000	100.5000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	107.9910	92.8140
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	129.8090	108.1860

Punkt końcowy procentowa zmiana masy ciała		
Charakterystyka populacji	POMC	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	procentowa zmiana masy ciała, wartość początkowa w porównaniu z pomiarem końcowym po około roku stosowania dawki terapeutycznej	
Typ parametru	Średnia różnica [%]	
Wartość parametru	-25.6000	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-31.7360	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-19.4640	
baseline vs po roku [kg]	115.0000	83.1000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	91.5710	69.8360
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	138.4290	96.3640
Wykres		
Punkt końcowy procentowa zmiana masy tłuszczowej ciała		
Charakterystyka populacji	POMC	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	procentowa zmiana masy tłuszczowej ciała, w badaniu składu ciała	
Typ parametru	Średnia różnica (odsetek) [%]	
Wartość parametru	-38.6000	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-48.1450	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-29.0550	
baseline vs po roku [kg]	55.3000	30.3000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	42.2220	23.2960
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	68.3780	37.3040



<b>Badanie 2</b>	<b>RM-493-015 Clément, 2020</b>	
<b>Punkt końcowy co najmniej 10% spadek masy ciała</b>		
Charakterystyka populacji	LEPR	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	odsetek uczestników, u których uzyskano co najmniej 10% spadek masy ciała w porównaniu z wartością początkową	
Parametr	Inny	
Typ parametru	Odsetek (ramię interwencji) [%]	
Wartość parametru	45.0000	
<b>Punkt końcowy co najmniej 25% spadek masy ciała</b>		
Charakterystyka populacji	LEPR	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	odsetek uczestników, u których uzyskano co najmniej 25% spadek masy ciała w porównaniu z wartością początkową	
Komentarz	u żadnego z pacjentów nie osiągnięto zakładanego punktu końcowego	
<b>Punkt końcowy co najmniej 25% redukcja odczuwania głodu/sytości</b>		
Charakterystyka populacji	LEPR	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	proporcja pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 25% redukcję odczuwania głodu/sytości	
Komentarz	żaden pacjent z mutacją LEPR nie osiągnął zakładanego punktu końcowego	
<b>Punkt końcowy procentowa zmiana obwodu talii</b>		
Charakterystyka populacji	LEPR	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	procentowa zmiana obwodu talii	
Typ parametru	Średnia różnica (odsetek) [%]	
Wartość parametru	-7.2000	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-10.4670	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-3.9330	
baseline vs po roku [cm]	127.3000	114.4000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	114.0030	101.3330
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	140.5970	127.4670

Punkt końcowy procentowa zmiana masy ciała		
Charakterystyka populacji	LEPR	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	procentowa zmiana masy ciała, wartość początkowa w porównaniu z pomiarem końcowym po około roku stosowania dawki terapeutycznej	
Typ parametru	Średnia różnica [%]	
Wartość parametru	-12.5000	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-18.3150	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-6.6850	
baseline vs po roku [kg]	131.7000	114.4000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	112.4350	101.3330
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	150.9650	127.4670
Wykres Kaplana-Meiera	<p>Mean percentage change in bodyweight from baseline</p> <p>Duration on therapeutic dose (weeks)</p> <p>Participants: 11, 11, 10, 10, 8, 8, 8, 8, 7, 7, 6, 4</p>	
Punkt końcowy procentowa zmiana masy tłuszczowej ciała		
Charakterystyka populacji	LEPR	
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty	
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy	
Nazwa punktu końcowego	procentowa zmiana masy tłuszczowej ciała, w badaniu składu ciała	
Typ parametru	Średnia różnica (odsetek) [%]	
Wartość parametru	-15.0000	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-24.5390	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-5.4610	
baseline vs po roku [kg]	69.3000	53.6000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	54.7620	37.2010
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	83.8380	69.9990





## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

### Badanie RM-493-012

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane obejmowały reakcję w miejscu wstrzyknięcia i przebarwienia, które zostały zarejestrowane dla wszystkich dziesięciu uczestników; nudności zgłoszono u pięciu uczestników, a wymioty u trzech uczestników. U czterech uczestników zgłoszono pięć poważnych zdarzeń niepożądanych (depresja, ciężka depresja, ostra niewydolność kory nadnerczy, zapalenie płuc i zapalenie opłucnej); żaden nie był uważany za związany z leczeniem setmelanotydem. Żadne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem nie doprowadziły do odstawienia leczenia lub zgonu.

**Charakterystyczne zmiany hiperpigmentacyjne u pacjentów przyjmujących setmelanotydy zostały przedstawione w załączniku 3 niniejszego opracowania**

<https://tli.aotm.gov.pl/api/media/754B432F-166E-467A-BCD3-CA03B3164EED.jpeg>

### Badanie RM-493-015

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia u wszystkich 11 uczestników, zaburzenia dermatologiczne u pięciu uczestników (np. zaburzenia pigmentacji, hiperpigmentacja skóry i przebarwienia) oraz nudności u czterech uczestników. Wszystkie zdarzenia niepożądane w postaci nudności ustąpiły bez następstw. Sporadyczne spontaniczne erekcje prącia stopnia 1 związane z leczeniem zgłoszono u jednego uczestnika, które ustąpiły bez następstw, a uczestnik zakończył badanie. U trzech uczestników zgłoszono cztery poważne zdarzenia niepożądane (zapalenie pęcherzyka żółciowego, myśli samobójcze, odwrócenie opaski żołądka i wypadek drogowy prowadzący do śmierci); żaden nie był uważany za związany z leczeniem setmelanotydem. Jeden z uczestników przerwał badanie z powodu hipereozynofilii stopnia 1., który uznano za prawdopodobnie związany z leczeniem setmelanotydem i ustąpiła po przerwaniu leczenia.

**Charakterystyczne zmiany hiperpigmentacyjne u pacjentów przyjmujących setmelanotydy zostały przedstawione w załączniku 4 niniejszego opracowania.**

<https://tli.aotm.gov.pl/api/media/0AC81BDD-B78D-4AD8-9606-0E99776EB9CA.jpeg>

## 6.3 Podsumowanie siły interwencji

### POMC

Średni wiek uczestników wynosił 18,4 lat (SD 6,2); dwóch uczestników było w wieku poniżej 12 lat. Średni BMI na początku badania wynosił 40,4 kg/m<sup>2</sup> (SD 9,0). Dla sześciu uczestników w wieku poniżej 18 lat średni wyjściowy wynik BMI Z wyniósł 3,4 (SD 0,6). Średnia punktacja największego głodu na początku badania wynosiła 8,0. Inne stany współistniejące obejmowały niedobór hormonu adrenokortykotropowego u dziewięciu uczestników, niedoczynność tarczycy u pięciu uczestników, cukrzycę typu 1 u dwóch uczestników i cukrzycę typu 2 u jednego uczestnika. Jednoczesne leki u więcej niż jednego uczestnika obejmowały hydrokortyzon (n=9), lewotyroksynę sodową (n=5), ibuprofen (n=4), supradyn (n=4), siarczan żelaza (n=2), insulinę glargine (n=2), metformina (n=2), omeprazol (n=2), paracetamol (n=2), ramipril (n=2) i witamina D (n=2). Inne leki insulinowe otrzymane przez jednego uczestnika obejmowały insulinę ludzką, insulinę aspart i insulinę lispro.

Podsumowanie skuteczności:

- 80% z 10 uczestników osiągnęło co najmniej 10% utratę masy ciała w porównaniu z wartością wyjściową po około 1 roku,
- średnia procentowa zmiana masy ciała wyniosła -25,6%,
- średni wynik punktacji odczuwania głodu zmniejszył się z 8,1 (SD 0,8) do 5,8 (SD 2,0) ze średnią zmianą procentową -27,1%; podczas podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo sekwencji odstawiania leczenia, średni wynik wyniósł 4,9 (SD 2,6) po aktywnym leczeniu i 7,1 (SD 2,1) po placebo, średnia bezwzględna zmiana między okresami 2,2.

### LEPR

Średni wiek uczestników wynosił 23,7 lat (SD 8,4). Średni BMI na początku badania wynosił 48,2 kg/m<sup>2</sup> (SD 10,4). Wśród trzech uczestników w wieku poniżej 18 lat średni wyjściowy wynik BMI Z wyniósł 3,5 (SD 0,4). Średnia punktacja największego głodu na początku badania wynosiła 7,1. Inne stany współistniejące obejmowały cukrzycę typu 2 u dwóch uczestników i hipogonadyzm hipogonadotropowy u dwóch uczestników. Leki towarzyszące u więcej niż jednego uczestnika obejmowały cholekalcyferol (n=5), ibuprofen (n=4), paracetamol (n=4), desloratadynę (n=3), siarczan żelaza (n=3), furoinian mometazonu (n=3), amoksycyлина z klawulanianem potasu (n=2), kwasem foliowym (n=2), metforminą (n=2) oraz estrogenową terapią zastępczą (n=2).

Podsumowanie skuteczności:

- 45% z 11 uczestników osiągnęło co najmniej 10% utratę masy ciała w porównaniu z wartością wyjściową,
- średnia procentowa zmiana masy ciała wyniosła -12,5%,
- średni wskaźnik punktacji odczuwania głodu zmniejszył się z 7,0 (SD 0,8) na początku do 4,1 (SD 2,1) ze średnią zmianą procentową -43,7%, podczas podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo sekwencji odstawiania leczenia, średni wynik wyniósł 3,1 (SD 1,6) po aktywnym leczeniu i 6,4 (SD 2,3) po placebo (n=6), średnia bezwzględna zmiana między okresami 3,1

## 7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1. Założenia i dane wejściowe do modelu

Efekty zdrowotne modelowano jedynie w przypadku danych z badania rejestracyjnego lub RCT, bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

### 7.2. Oszacowanie kosztów terapii

#### 7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: "U osób dorosłych i dzieci w wieku od 12 do 17 lat dawka początkowa wynosi 1 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym przez 2 tygodnie. Po upływie 2 tygodni, jeśli setmelanotyd jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 2 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Jeśli zwiększona dawka nie jest tolerowana, pacjenci mogą w dalszym ciągu stosować dawkę 1 mg raz na dobę. Lek IMCIVREE jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę.
- Produkt leczniczy Imcivree jest podawany w monoterapii.
- Przyjęto założenie, iż do wyliczeń kosztu terapii należy znać jedynie koszt leku Imcivree i nie uwzględniać innych kosztów dodatkowych.
- Koszty komercyjnych badań diagnostycznych wynoszą [640 zł dla genu MC4R](#) (dostęp 1.02.2022 r.). Nie odnaleziono kosztu badań dla genu leptyny LEP i genu receptora dla leptyny LEPR.
- Z powodu braku informacji o kosztach leku Imcivree w bazie EURIPID oraz innych dostępnych źródłach, jedynie w celu szacunkowego przedstawienia poziomu kosztu terapii przyjęto cenę odnalezioną w publicznie dostępnych źródłach ([link](#)). Z opisu odnoszącego się do ceny wynika, iż jest to cena *Wholesale Acquisition Cost (WAC)*, dlatego przyjęto, iż jest to cena producenta netto, którą następnie przeliczono na cenę hurtową brutto doliczając 8% VAT.
- Wskazana w odnalezionym źródle cena za 1 jednostkę czyli 1 mg wynosi 330 USD. Po przeliczeniu na PLN cena hurtowa brutto wyniosłaby 1 495 PLN (wg kursu NBP z 21.01.2022 r. 1 USD= 3,1898 PLN) za 1 mg.

#### 7.2.2. Wyniki

		Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na podanie	Dawka dzienna	Liczba cykli w roku	Dawka roczna	Cena za 1 mg	Koszt roczny terapii
jednostka		[dni]		[mg]	[mg]		[mg]	[PLN]	[PLN]
DZIECI (6-<12 LAT)	dawka początkowa	1	1	0,5		14	7	1 495	10 465
	dawka podtrzymująca	1	1	1		351	351	1 495	524 759
	<b>łącznie</b>								<b>535 224</b>
DOROŚLI I DZIECI >12 LAT	dawka początkowa	1	1	1		14	14	1 495	20 931
	dawka podtrzymująca	1	1	2		351	702	1 495	1 049 518
	<b>łącznie</b>								<b>1 070 449</b>

#### 7.2.3. Podsumowanie

Biorąc pod uwagę, że dawka to 2 mg dziennie w populacji dorosłych i dzieci powyżej 12 lat, koszt roczny terapii wyniósłby ok 1,07 mln. zł. W przypadku populacji dzieci w wieku 6-12 lat, przy założeniu dawki podtrzymującej równej 1 mg koszt roczny terapii wyniósłby ok. 535 tys. zł. Z uwagi na ograniczenia w pozyskaniu informacji z bazy EURIPID (brak ceny dla leku IMCIVREE na rynkach europejskich) oszacowany koszt rocznej terapii należy traktować jedynie poglądowo, zakładając możliwą zmianę ceny leku na rynku europejskim.

## 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Imcivree (setmelanotyd) we wskazaniu leczenie otyłości i kontroli uczucia głodu towarzyszącego potwierdzonemu w badaniach genetycznych związanemu z bialleliczną utratą funkcji niedoborowi proopiomelanokortyny (POMC), w tym PCSK1, lub receptora leptyny (LEPR) u osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 2022-01-19.

### Podsumowanie

Nie odnaleziono żadnych analiz HTA dla setmelanotydu w leczeniu otyłości spowodowanej niedoborami POMC lub LEPR. Ponadto z dokumentu HAS [2021.0242/DC/SEM](#) wynika, że agencja nie podejmie przeprowadzenia oceny farmakoekonomicznej z uwagi na nieznaczny wpływ na budżet.

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Imcivree (setmelanotydy) we wskazaniu leczenie otyłości i kontroli uczucia głodu towarzyszącego potwierdzonemu w badaniach genetycznych związanemu z białaliczną utratą funkcji niedoborowi proopiomelanokortyny (POMC), w tym PCSK1, lub receptora leptyny (LEPR) u osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut 2022 Niderlandy <a href="http://zorginstituutnederland.nl">zorginstituutnederland.nl</a>	rzadkie postaci otyłości określone zbiorczo przez ICD-10 jako E66.8	w trakcie	Na wniosek Ministra Opieki Zdrowotnej Zorginstituut oceni, czy setmelanotydy (Imcivree) może zostać włączony do systemu refundacji leków (GVS) w leczeniu rzadkich postaci otyłości, dla których obecnie nie ma alternatywnego leczenia farmakologicznego.
la Haute Autorité de santé HAS 2021 Francja <a href="http://has-sante.fr">has-sante.fr</a>	nie określono	odstąpiono od oceny	Produkt Imcivree (setmelanotydy) prawdopodobnie nie będzie miał znaczącego wpływu na wydatki związane z finansowaniem świadczeń z tytułu ubezpieczenia zdrowotnego w rozumieniu art. R. 161-71-3, I, 2° Kodeksu Ubezpieczeń Społecznych Francji. W konsekwencji nie będzie przedmiotem oceny kliniczno-ekonomicznej przez komisję oceny technologii medycznych.
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2022 UK <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10034">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10034</a>	leczenie otyłości spowodowanej niedoborem receptora dla leptyny (LEPR) lub niedoborem proopiomelanokortyny (POMC)/em	w trakcie	Dnia 9.12.2021 r. odbyło się pierwsze spotkanie w sprawie, planowana data ukończenia raportu to 23.03.2022 r.

Obecnie nie ma żadnych rekomendacji dotyczących finansowania setmelanotydu ze środków publicznych. Odnaleziono dwie oceny w trakcie, z kolei francuska agencja odstąpiła od oceny z uwagi na nieznaczący wpływ na obciążenie budżetu.

## 7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Efekty zdrowotne modelowano jedynie w przypadku danych z badania rejestracyjnego lub RCT, bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. W związku z czym, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Obecnie nie ma żadnych rekomendacji dotyczących finansowania setmelanotydu ze środków publicznych. Odnaleziono dwie oceny w trakcie, z kolei francuska agencja HAS odstąpiła od oceny z uwagi na spodziewany nieznaczny wpływ na obciążenie budżetu.

## **8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

### **8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego**

- liczebność populacji nie pozwalająca na właściwą analizę statystyczną różnic
- brak raportowanych istotnych klinicznie punktów końcowych
- brak przeprowadzonej oceny długoterminowej skuteczności
- brak przeprowadzonej oceny wpływu na przeżycie lub jakość życia pacjentów
- brak odniesienia do grupy kontrolnej

### **8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)**

W badaniach nie zidentyfikowano ośrodków polskich biorących udział, pacjentów rekrutowano w USA, Niemczech, Hiszpanii, Francji, Belgii i Kanadzie. Rasa biała stanowiła zdecydowaną większość - 80% w badaniu z POMC, 100% w badaniu z LEPR. Z uwagi na różny system opieki nad pacjentami z nadmierną masą ciała odniesienie wyników do warunków polskich jest ograniczone.

### **8.3. Niepewność dodatkowych danych**

Nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych danych o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie. Ocenę oparto głównie o dane z badań w oparciu które przeprowadzono rejestrację, zwrócono również uwagę na dane z pilotaży.

### **8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego**

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

### **8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego**

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

### **8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania**

Ocena skuteczności setmelanotydu u pacjentów z otyłością niedoborową wynikającą z defektu w obszarze genu POMC oraz LEPR została przeprowadzona w oparciu o dwa badania jednoramienne, umiarkowanej jakości metodologicznej, na bardzo ograniczonej liczbie pacjentów.

U pacjentów z POMC 80% z 10 uczestników osiągnęło co najmniej 10% utratę masy ciała w porównaniu z wartością wyjściową po około 1 roku, średnia procentowa zmiana masy ciała wyniosła -25,6%, średni wynik punktacji odczuwania głodu zmniejszył się o -27,1%.

U pacjentów z LEPR 45% z 11 uczestników osiągnęło co najmniej 10% utratę masy ciała w porównaniu z wartością wyjściową, średnia procentowa zmiana masy ciała wyniosła -12,5%, średni wskaźnik punktacji odczuwania głodu zmniejszył się o -43,7%.

## 9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci, u których rozpoznano otyłość wynikającą z zaburzeń sygnalizacji szlaku MC4R (niedoboru proopiomelanokortyny → POMC w tym PCSK3, niedoboru receptora dla leptyny → LEPR). Problem dotyczy zarówno dorosłych jak i dzieci w wieku od 6 lat.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Monitorowanie masy ciała pacjentów, w odniesieniu do wartości referencyjnych dla płci i wieku
- Zmniejszenie udziału tłuszczowego kompartmentu masy ciała (badania impedancją bioelektryczną lub absorpcjometrią podwójną wiązką promieni rentgenowskich określające co najmniej udział Fat Mass)
- Zmniejszenie odczuwania głodu przez pacjentów

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- co najmniej 10% utraty masy ciała w ciągu pierwszego roku stosowania:
  - punkt osiągnięty przez 70% pacjentów z niedoborem POMC
  - punkt osiągnięty przez 45% pacjentów z niedoborem LEPR

*Uwaga! Masa ciała pacjenta nie jest właściwym parametrem oceny skuteczności z uwagi na fakt, iż w okresie intensywnego wzrostu i rozwoju (dzieci w wieku 6-12 lat) zatrzymanie przybierania masy ciała może być wystarczające dla osiągnięcia właściwej korzyści zdrowotnej.*

- zmniejszenie udziału masy tłuszczowej
  - -38,6% (95% CI -48,145; -29,055) osiągnięte przez pacjentów z niedoborem POMC
  - -15,0% (95% CI -24,539; -5,461) osiągnięte przez pacjentów z niedoborem LEPR

*Udział tłuszczowej masy ciała jest parametrem właściwym do oceny stopnia stłuszczenia narządów wewnętrznych oraz akumulacji tkanki tłuszczowej podskórnej. Każde zmniejszenie udziału jest parametrem właściwym, wskazującym na korzyść zdrowotną dla pacjenta.*

- zmniejszenie odczuwania głodu przez pacjentów o 25% w ciągu pierwszego roku stosowania
  - punkt osiągnięty przez 43% pacjentów z niedoborem POMC
  - punkt osiągnięty przez 87% pacjentów z niedoborem LEPR

*Eksperti kliniczni zwracają uwagę, że każda zmiana tego parametru przynosi korzyść dla pacjenta*



## 10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Clément 2020</b>	<p>Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, De Waele K, Farooqi IS, Gonneau-Lejeune J, Gordon G, Kohlsdorf K, Poitou C, Puder L, Swain J, Stewart M, Yuan G, Wabitsch M, Kühnen P; Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. 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. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2020 Dec;8(12):960-970. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33137293.</p> <p><a href="https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-8587(20)30364-8">https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-8587(20)30364-8</a></p>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>HAS 2021</b>	<p>Décision n° 2021.0242/DC/SEM du 16 septembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'absence d'impact significatif du produit IMCIVREE (setmélanotide) sur les dépenses de l'assurance maladie</p> <p><a href="dc_2021_0242_eco_effi_imcivree_cd_20210916_vd.pdf(has-sante.fr)">dc_2021_0242_eco_effi_imcivree_cd_20210916_vd.pdf(has-sante.fr)</a></p>
<b>NICE 2022</b>	<p>Setmelanotide for treating obesity caused by LEPR or POMC deficiency [ID3764]</p> <p>In development [GID-HST10034]</p> <p>Expected publication date: 23 March 2022</p> <p><a href="#">Project information   Setmelanotide for treating obesity caused by LEPR or POMC deficiency [ID3764]   Guidance   NICE</a></p>
<b>Zorginstituut 2022</b>	<p>GVS-advies setmelanotide (Imcivree®) bij de behandeling van een zeldzame vorm van obesitas</p> <p><a href="#">GVS-advies setmelanotide (Imcivree®) bij de behandeling van een zeldzame vorm van obesitas   Werkagenda   Zorginstituut Nederland</a></p>
Pozostałe publikacje	
<b>Kleinendorst 2020</b>	<p>Kleinendorst L, Abawi O, van der Kamp HJ, Alders M, Meijers-Heijboer HEJ, van Rossum EFC, van den Akker ELT, van Haelst MM. Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2020 Jan;182(1):47-56. doi: 10.1530/EJE-19-0678. PMID: 31658438.</p> <p><a href="https://eje.bioscientifica.com/doi/10.1530/EJE-19-0678">https://eje.bioscientifica.com/doi/10.1530/EJE-19-0678</a></p>

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### Dawkowanie produktu

Tabela 1. Dawkowanie produktu leczniczego Imcivree

Tydzień	Dawka dobową	Objętość wstrzyknięcia
<b>Dostosowanie dawki u pacjentów dorosłych i dzieci powyżej 12. roku życia</b>		
Tygodnie 1–2	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tydzień 3 i kolejne	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
Jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana	2,5 mg raz na dobę	0,25 ml raz na dobę
Jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2,5 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana	3 mg raz na dobę	0,3 ml raz na dobę
<b>Dostosowanie dawki u dzieci w wieku od 6 do &lt;12 lat</b>		
Tygodnie 1–2	0,5 mg raz na dobę	0,05 ml raz na dobę
Tygodnie 3–5	1 mg raz na dobę	0,1 ml raz na dobę
Tydzień 6 i kolejne	2 mg raz na dobę	0,2 ml raz na dobę
Jeśli odpowiedź kliniczna jest niewystarczająca, a dawka 2 mg raz na dobę jest dobrze tolerowana	2,5 mg raz na dobę	0,25 ml raz na dobę

Lekarz zlecający leczenie powinien okresowo oceniać odpowiedź na stosowany setmelanotydy. U rosnących dzieci należy ocenić wpływ zmniejszania masy ciała na wzrost i dojrzewanie. Zmniejszanie masy ciała i kontrola uczucia głodu za pomocą setmelanotydu utrzymują się, dopóki leczenie jest stosowane bez przerw. W przypadku przerwania leczenia lub nieprzestrzegania schematu dawkowania objawy otyłości związanej z niedoborem POMC i LEPR powrócą.

#### Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć kolejną planową dawkę dobową zgodnie ze schematem dawkowania.

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2) dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym przez 2 tygodnie. Jeśli po 2 tygodniach dawka jest tolerowana, możliwe jest jej zwiększenie do 1 mg raz na dobę. Jeśli po 2 tygodniach dawka 1 mg jest tolerowana, możliwe jest jej zwiększenie do 2 mg raz na dobę. U pacjentów w wieku od 6 do <12 lat z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek maksymalna dawka dobową wynosi 2 mg. U pacjentów w wieku powyżej 12 lat, jeśli pożądane jest dodatkowe zmniejszenie masy ciała, dawkę można zwiększyć do 2,5 mg raz na dobę. Jeśli dawka 2,5 mg jest dobrze tolerowana, dawkę można zwiększyć do 3 mg raz na dobę. Setmelanotydu nie należy podawać pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

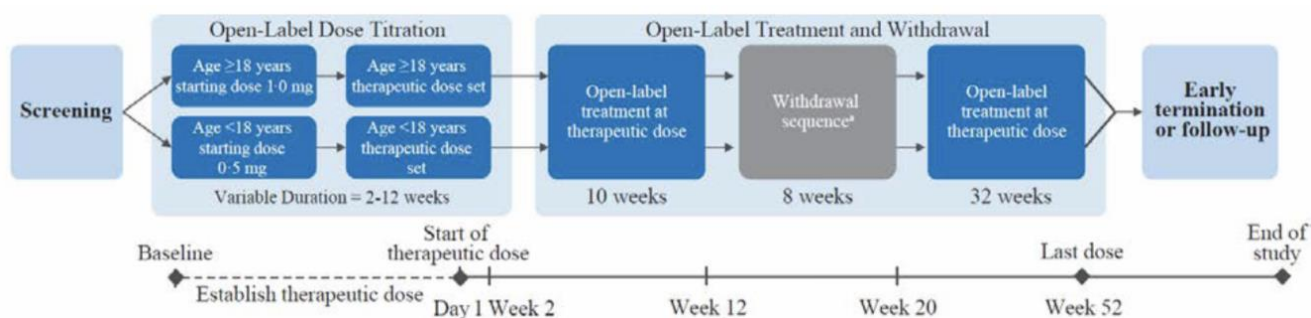
#### Zaburzenia czynności wątroby

Setmelanotydu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### Dzieci (<6 lat)

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania setmelanotydu u dzieci <6 lat.

## Projekt badania



## Informacja o wstępnych wynikach Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2021

### Stan i struktura ludności Polski

Według wstępnych wyników Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2021, w Polsce 31 marca 2021 r. mieszkało 38179,8 tys. osób (48,5% populacji stanowili mężczyźni, a 51,5% kobiety).

W porównaniu z wynikami Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2011 liczba ludności zmniejszyła się w 2021 r. o ok. 332 tys., tj. o 0,9%. Liczba kobiet uległa zmniejszeniu o 187,8 tys. (tj. 0,9%), a mężczyzn – o 144,4 tys. (tj. 0,8%). W okresie międzyspisywym nie uległy zasadniczej zmianie proporcje według płci.

Tablica 1. Ludność według płci (stan w dniu 31 marca)

1) Wyszczególnienie	2011		2021		
	w tys.	w %	w tys.	w %	2011=100
<b>Ogółem</b>	• 38511,8	• 100,0	• 38179,8	• 100,0	• 99,1
Kobiety	23. 19868,0	24. 51,6	25. 19680,2	26. 51,5	27. 99,1
Mężczyźni	28. 18643,9	29. 48,4	30. 18499,5	31. 48,5	32. 99,2