

SETMELANOTIDE: ESTENSIONE INDICAZIONI

Coordinatori
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Setmelanotide è un **agonista recettoriale di MC4-R** (*melanocortin-4 receptor*).

È attualmente **autorizzato in Italia** per il trattamento dei soggetti di età > 6 anni affetti da **obesità genetica** legata a difetti del gene della pro-opio-melanocortina (POMC), del recettore della leptina (LEP-R) e della proteina PCSK1 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 1*).

In questi giorni il *Committee for Medicinal Products for Human Use* dell'EMA e la FDA ne hanno approvato l'uso nel trattamento dell'obesità dei soggetti affetti da **sindrome di Bardet-Biedl** (SBB) (1,2). Il razionale potrebbe essere legato alla supposta esistenza di un quadro di resistenza ipotalamica alla leptina nei soggetti affetti da tale sindrome. I soggetti affetti da SBB hanno valori di leptina maggiori rispetto ai controlli sani con pari BMI e si ritiene che sintesi di proteine disfunzionali nei soggetti affetti da SBB possano modificare e alterare il riciclo del LEP-R a livello ipotalamico.

Lo **studio in aperto di fase 2** con setmelanotide (3) aveva arruolato 10 pazienti di età > 12 anni, titolando la dose ogni 2 settimane da 0.5 mg/die fino a 3 mg /die. Lo studio prevedeva una fase di arruolamento della durata di 3 mesi, nel corso della quale i soggetti avrebbero dovuto mostrare una riduzione di peso con il farmaco di almeno 5 kg (oppure un decremento ponderale $\geq 5\%$ se partivano da peso < 100 kg). Otto di 10 pazienti hanno superato questa fase e 7 di 8 pazienti hanno completato lo studio di 52 settimane, riportando una riduzione del peso corporeo del 16.3%.

È stato da poco concluso anche uno **studio di fase 3** ([NCT03746522](#)) per valutare l'effetto del farmaco nella popolazione di soggetti obesi (BMI ≥ 30 oppure $\geq 97^{\circ}$ percentile) di età ≥ 6 anni affetti da SBB o malattia di Alström. Lo studio prevedeva una fase iniziale di 14 settimane (doppio cieco *vs placebo*) e una successiva fase in aperto della durata di 52 settimane. Il reclutamento dei pazienti è stato completato nel luglio 2021. L'obiettivo dello studio è stato valutare la capacità di indurre una perdita ponderale $\geq 10\%$ rispetto al basale. Nei pazienti affetti da SBB sono stati raggiunti sia l'*end-point* principale che i secondari:

- nei soggetti ≥ 6 anni riduzione del BMI del 7.9%;
- il 61.3% dei pazienti ha perso almeno il 5% del peso corporeo;
- il 38.7% dei pazienti ha perso almeno il 10% del peso corporeo;
- ai pazienti è stato somministrato un questionario per lo studio della fame che ha documentato un miglioramento.

Gli **eventi avversi** riportati sono stati: iperpigmentazione cutanea, nausea, cefalea, dolore addominale, vomito, depressione ed erezioni spontanee (4,5).

Il dato sulla sindrome di Alström non è ancora stato divulgato.

Bibliografia

1. Committee for Medicinal Products for Human Use. Incivree (setmelanotide). [EMA/639016/2022](#).
2. FDA. FDA approves treatment for weight management in patients with Bardet-Biedl Syndrome aged 6 or older. [16/6/2022](#).
3. Haws R, Brady S, Davis E, et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes Obes Metab* [2020, 22: 2133-40](#).
4. Rhythm Pharmaceuticals Announces FDA Approval of IMCIVREE® (setmelanotide) for Use in Patients with Bardet-Biedl Syndrome. [16/6/2022](#).
5. Park B. Imcivree Approved for Weight Management in Bardet-Biedl Syndrome. MPR [17/6/2022](#).



Commissione Farmaci AME

Vincenzo De Geronimo (Coordinatore) (vdg@iol.it)
 Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Giuseppe Lisco,
 Pasqualino Malandrino, Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora