

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Setmelanotide til behandling av fedme og kontroll av sult assosiert med forstyrrelser i leptin-melanokortin signalveien.

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: Ikke tildelt

Virkestoffnavn:
Setmelanotide

Handelsnavn: N/A

Legemiddelform:
Injeksjonsvæske,
oppløsning

MT-søker/innehaver:
Rhythm (2,8).

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknað)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Endokrine sykdommer;
Mage- og tarmsykdommer.

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
 Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Utvikling av overvekt og fedme forårsakes i de fleste tilfeller (90-95 %) av en kombinasjon av gener og disponerende miljøfaktorer. Monogene fedmevarianter, dvs. enkeltgen-defekter hvor fedme er en spesifikk karakteristikk, er svært sjeldne (3). Det er identifisert flere enkeltgen-mutasjoner hvor fedme er det spesifikke trekket for tilstanden. Dette inkluderer mutasjoner i melanokortin-4-reseptor (MC4R), leptin, leptinreseptor (LEPR), pro-opiomelanokortin (POMC) og prohormonkovertase 1 (PCSK1). Disse genene er viktig for appetittreguleringen i hypothalamus, og deltar i en rekke av reaksjoner som kalles leptin eller melanokortin-aksene (4). Normal fødselsvekt, men en økt appetitt og matsøkende atferd allerede i de første levemånedene er felles for pasienter med mutasjon i ett av disse genene. Dette kan resultere i alvorlig fedme som begynner i tidlig alder. Siden affiserte pasienter ofte har en mer ekstrem overvekt enn pasienter med multifaktoriell fedme, er risikoen større for fedmeassosiert sykdom (5).

Mutasjoner i MC4R forekommer hyppigst av de monogene fedmevariantene, med en rapportert prevalens i Norge i et utvalg av barn og voksne med fedme, på henholdsvis 1,6 % og 0,8 % (3,4). Det finnes ingen gode data på forekomst av de monogene fedmevariantene med mutasjon i LEPR, POMC og PCSK1. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden, men antageligvis svært få.

Dagens behandling

Følgende legemidler er godkjent med fedme-relaterte indikasjoner i Norge: Xenical (orlistat), Mysimba (naltreksjon/bupropion) og Saxenda (liraglutid). Måltrettet behandling av monogene fedmevarianter, dvs. legemidler som virker på leptin eller melanokortin-aksene er derimot begrenset, og det foreligger ingen gode behandlingsmuligheter for disse pasientene i dag.

I «Nasjonale faglige retningslinjer for primærhelsetjenesten: Forebygging og behandling av overvekt og fedme hos barn og unge» (sist oppdatert 2010) påpekes det at monogene fedmevarianter er tilstander som diagnostiseres og følges opp hovedsakelig i spesialisthelsetjenesten. Overordnede tilnærminger av de konvensjonelle anbefalingene for vektreduksjon har vist seg å gi best effekt i behandling fedme, og inkluderer motivasjon til atferdsendring, økt fysisk aktivitet med færre stillesittende aktiviteter, samt nye mat- og drikkevaner med redusert energiinntak (3).

Virkningsmekanisme	Setmelanotide er en MC4R-agonist som virker direkte på nervecellene i hypothalamus og stimulerer MC4R. Setmelanotide antas å gjenopprette tapt aktivitet i leptin-melanokortin signalveien, og gjenopprette vekt og appetittkontroll hos pasienter med disse sjeldne genetiske tilstandene.
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen tidligere godkjent indikasjon
Mulig indikasjon	Treatment of obesity and the control of hunger associated with deficiencies in the leptin-melanocortin pathway (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	<input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to relevante kliniske studier. Studiene var nær identiske, foruten ulike mutasjoner i pasientpopulasjonen. Studiene inkluderte en 12 ukers innkjøringsperiode, hvor pasienter med minst 5 kg vektnedgang gikk videre med en 8 ukers dobbelt-blindet placebokontrollert periode (4 uker + 4 uker) hvor pasientene var sin egen kontroll, etterfulgt av en åpen, enarmet 32 ukers behandlingsperiode.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Barn og voksne (> 6 år) med fedme forårsaket av mutasjoner i genet som koder for leptin reseptor. (n=16)	Setmelanotide injeksjon daglig	Placeboinjeksjon daglig i 4 uker før crossover til setmelanotide	Vektnedgang - endring i kroppsvekt etter 1 år	NCT03287960 Fase III	Studie avsluttet september 2020. Resultater foreligger (6)
Barn og voksne (> 6 år) med fedme forårsaket av mutasjoner i genene pro-opiomelanokortin eller PCSK1. (n=15)	Setmelanotide injeksjon daglig	Placeboinjeksjon daglig i 4 uker før crossover til setmelanotide	Vektnedgang - endring i kroppsvekt etter 1 år	NCT02896192 Fase II-III	Studie avsluttet juli 2020. Resultater foreligger (6)

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2,7).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 12-15 October 2020. EMA. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-october-2020-meeting_en.pdf
2. Setmelanotide: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 11. september 2020]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/setmelanotide/>
3. Nasjonale faglige retningslinjer for primærhelsetjenesten: Forebygging og behandling av overvekt og fedme hos barn og unge. Oslo: Helsedirektoratet; 2010. IS-1734. Tilgjengelig fra https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-barn-og-unge/Forebygging,%20utredning%20og%20behandling%20av%20overvekt%20og%20fedme%20hos%20barn%20og%20unge%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf/_attachment/inline/4f5ecadd-82dd-49cf-9db9-4e5d818b3c15:6a50fcb2fa16e3628ea241a92821aeae40716ef/Forebygging,%20utredning%20og%20behandling%20av%20overvekt%20og%20fedme%20hos%20barn%20og%20unge%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf
4. Wangenstein T, Kolsgaard ML, Mattingsdal M, Joner G, Tonstad S, Undlien D, Retterstøl L. Mutations in the melanocortin 4 receptor (MC4R) gene in obese patients in Norway. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Jun;117(6):266-73. doi: 10.1055/s-0028-1102942. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19301229.
5. Wangenstein T, Undlien D, Tonstad S, Retterstøl L. Genetiske årsaker til fedme. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2005;125:3090-3. Tilgjengelig fra <https://tidsskriftet.no/2005/11/oversiktsartikkel/genetiske-arsaker-til-fedme>
6. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Oct 30:S2213-8587(20)30364-8. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8. Epub ahead of print. PMID: 33137293.
7. Setmelanotide for rare genetic obesity due to leptin receptor deficiency. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 20374. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/setmelanotide-for-rare-genetic-obesity-due-to-leptin-receptor-deficiency/>
8. EU/3/18/2101. *The sponsorship was transferred to Rhythm Pharmaceuticals Limited, Ireland, in November 2020*. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182101>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden