



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022021244

Datum 8 juli 2022
Betreft GVS-advies setmelanotide (Imcivree®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie
2022021244

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 5 januari 2022 (kenmerk CIBG-21-03111) heeft uw voorganger Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het geneesmiddel setmelanotide (Imcivree®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond.

Setmelanotide (Imcivree®) is geïndiceerd voor de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie), waaronder PCSK1-deficiëntie, of biallelische leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie) bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de gehele geregistreerde indicatie.

Uitkomsten van inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is setmelanotide (Imcivree®) niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

Therapeutische waarde

De geïndiceerde populatie, POMC- en LEPR-deficiënte volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar, betreft een ernstige en uiterst zeldzame vorm van genetische obesitas. Op dit moment is er geen standaardbehandeling beschikbaar, anders dan de intensieve gecombineerde leefstijlinterventie (GLI+). Volgens klinische experts heeft GLI+ nagenoeg geen invloed op het gewicht in POMC- en LEPR-deficiënte patiënten. Met de huidige behandeling is geen klinisch relevante gewichtsreductie mogelijk op de *Body Mass Index* (BMI) waardoor het extreem

verhoogde gewichtsgelateerde gezondheidsrisico niet kan worden verlaagd. Daarom is er voor deze kleine groep patiënten grote behoefte aan specifieke farmacotherapie. In twee studies met setmelanotide werd bij patiënten met een POMC- en LEPR-deficiëntie een klinisch relevant effect op gewichtsafname behaald. Daarbij lijkt dit effect langere tijd aan te houden. De meest voorkomende ongunstige effecten zijn pigmentvlekken en reacties op de injectieplaats. Daarnaast zijn meldingen van depressie en suïcidale gedachten in de POMC- en LEPR-studie. Het is niet bekend of deze ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de behandeling met setmelanotide of inherent zijn aan de aandoening zelf.

Setmelanotide voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als aanvulling op een intensieve gecombineerde leefstijlinterventie (GLI+) bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar met genetisch bevestigde POMC of LEPR deficiëntie. Het Zorginstituut concludeert dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke zorg.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
8 juli 2022

Onze referentie
2022021244

Budgetimpactanalyse (BIA)

Behandeling met setmelanotide kost € 250.938 per patiënt per jaar. Rekening houdend met aannames omtrent het exacte aantal patiënten met deze aandoening, het aandeel van de patiënten dat de behandeling zal staken, de exacte dosering die patiënten kunnen verdragen en de therapietrouw, zal opname in het GVS naar verwachting gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 2,1 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket.

Farmaco-economische analyse

Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse. Dat komt vooral door het zeer beperkte aantal patiënten. Tegelijkertijd signaleert het Zorginstituut dat de jaarlijks terugkerende kosten per patiënt hoog zijn. Net als in eerdere vergelijkbare situaties, houdt het Zorginstituut ook deze casus in gedachten bij een toekomstige evaluatie van de criteria voor de uitvoering van een farmaco-economische analyse. Daarnaast acht het Zorginstituut het wenselijk dat voor setmelanotide door zorgverzekeraars scherpe inkoopafspraken worden gemaakt."

Advies

Het Zorginstituut adviseert u om setmelanotide (Imcivree®) op te nemen op bijlage 1B in het GVS met de volgende vergoedingsvoorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde van zes jaar en ouder:

- Met genetisch bevestigde (volgens de internationale genetische classificatie standaarden) pro-opiomelanocortine(POMC)-deficiëntie, waaronder proproteïneconvertase-subtilisine/kexine type 1(PCSK1)-deficiëntie, of biallelische leptinereceptor(LEPR)-deficiëntie
- Die gecombineerde leefstijlinterventie hebben doorlopen
- De behandeling dient te worden gestaakt indien na 6 maanden gebruik van de onderhoudsdosering het aanvankelijke gewicht voor kinderen in de groei niet is gestabiliseerd en voor uitgegroeide adolescenten en volwassenen niet met ten minste 5% is afgenomen.

- De behandeling dient te worden uitgevoerd door een expertisecentrum.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Hoogachtend,



Peter Siebers
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Datum
8 juli 2022

Onze referentie
2022021244



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport setmelanotide (Imcivree®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem

Datum 17 mei 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021041491
Volgnummer	2021049539
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris WAR-CG AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. R. Al Dulaimi
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Setmelanotide (Imcivree®)—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—6

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling budgetimpactanalyse—9
- 3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 29 november 2021 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel setmelanotide (Imcivree®).

1.1 Setmelanotide (Imcivree®)

Samenstelling^[1]

Iedere ml oplossing bevat 10 mg setmelanotide. Imcivree® is beschikbaar in een flacon van 1 ml oplossing. Tevens bevat de oplossing de volgende hulpstof met bekend effect: 10 mg benzylalcohol.

Geregistreerde indicatie^[1]

Imcivree® is geïndiceerd voor de behandeling van obesitas en de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie), waaronder PCSK1-deficiëntie, of biallelische leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie) bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder.

Dosering

Volwassenen patiënten en kinderen vanaf 12 jaar

Voor volwassenen en kinderen van 12 tot en met 17 jaar oud is de aanvangsdosis 1 mg eenmaal daags via subcutane injectie gedurende 2 weken. Als setmelanotide goed wordt verdragen kan de dosis na 2 weken worden verhoogd tot eenmaal daags 2 mg via subcutane injectie. Als dosisescalatie niet wordt verdragen, kan bij deze patiënten de dosis van 1 mg eenmaal daags worden gehandhaafd.

Als bij volwassen patiënten aanvullend gewichtsverlies gewenst is, kan de dosis worden verhoogd tot 2,5 mg eenmaal daags via subcutane injectie. Als de dosis van 2,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd tot 3 mg eenmaal daags (tabel 1). Bij patiënten van 12 tot en met 17 jaar oud mag de dosis worden verhoogd tot 2,5 mg eenmaal daags met een maximale dosis van 3 mg eenmaal daags, als het gewicht met de subcutane injectie van 2 mg eenmaal daags boven het 90e percentiel blijft en extra gewichtsverlies gewenst is (tabel 1).

Tabel 1. Dosistitratie bij volwassen en pediatrische patiënten ouder dan 12 jaar.^[1]

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 3 en verder	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	3 mg eenmaal daags	0,3 ml eenmaal daags

Pediatrische populatie (kinderen van 6 tot 12 jaar)

Voor patiënten van 6 tot 12 jaar is de aanvangsdosis 0,5 mg eenmaal daags via subcutane injectie gedurende 2 weken. Als deze dosis na 2 weken wordt verdragen,

kan de dosis worden verhoogd tot 1 mg eenmaal daags. Als dosisescalatie niet wordt verdragen, kan bij pediatrische patiënten de dosis van 0,5 mg eenmaal daags worden gehandhaafd. Als de dosis van 1 mg na 2 weken wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd tot 2 mg eenmaal daags. Als het gewicht met de subcutane injectie van 2 mg eenmaal daags boven het 90ste percentiel blijft en extra gewichtsverlies gewenst is, mag de dosis worden verhoogd tot 2,5 mg eenmaal daags (tabel 2).

Tabel 2. Dosistitratie bij pediatrische patiënten van 6 tot 12 jaar oud.^[1]

Week	Dagelijkse dosis	Te injecteren volume
Week 1-2	0,5 mg eenmaal daags	0,05 ml eenmaal daags
Week 3 en verder	1 mg eenmaal daags	0,1 ml eenmaal daags
Week 6 en verder	2 mg eenmaal daags	0,2 ml eenmaal daags
Als de klinische respons ontoereikend is en de dosis van 2 mg eenmaal daags goed wordt verdragen	2,5 mg eenmaal daags	0,25 ml eenmaal daags

1.2

Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Momenteel zijn in Nederland voor gewichtsreductie drie middelen geregistreerd: orlistat (Xenical®), naltrexon/bupropion (Mysimba®) en liraglutide (Saxendra®). Deze middelen hebben geen bewezen effectiviteit in de populatie van de geregistreerde indicatie.^[2] Tevens is er geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie obesitas en de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische POMC/PCSK1-deficiëntie of biallelische LEPR-deficiëntie bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*
Niet van toepassing

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*
Niet van toepassing

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*
Niet van toepassing

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*
Niet van toepassing

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Setmelanotide (Imcivree®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan setmelanotide (Imcivree®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of setmelanotide in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van setmelanotide bij genetisch bevestigde, biallelische POMC- en LEPR-deficiëntie wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch Rapport van setmelanotide (Imcivree®), met als eindconclusie:

Setmelanotide (Imcivree®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van obesitas ten gevolge van een genetisch bevestigde 'loss-of-function', biallelische POMC- (waaronder PCSK1) en LEPR-deficiëntie in volwassen patiënten en kinderen vanaf 6 jaar.

Conclusie:

Zorginstituut Nederland concludeert dat setmelanotide, toegevoegd aan de intensieve gecombineerde leefstijlinterventie, een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de intensieve gecombineerde leefstijlinterventie alleen bij de behandeling van obesitas ten gevolge van een POMC/PCSK1- en LEPR-deficiëntie in volwassen patiënten en kinderen vanaf 6 jaar.

3.2 Beoordeling budgetimpactanalyse

Conclusie: Rekening houdend met het aantal patiënten wat gediagnosticeerd wordt in Nederland, het aantal stoppende en startende patiënten, zal opname op lijst 1B van het GVS van setmelanotide (Imcivree®) bij de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde 'loss-of-function' 5 biallelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie), waaronder PCSK1-deficiëntie, of biallelische leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie) bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,1 miljoen.

3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Setmelanotide (Imcivree®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat setmelanotide (Imcivree®) niet onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het GVS. Setmelanotide in combinatie met intensieve gecombineerde leefstijlinterventie heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaard behandeling (intensieve gecombineerde leefstijlinterventie alleen). Het Zorginstituut adviseert om setmelanotide (Imcivree®) op te nemen op bijlage 1B van het GVS.

5 Literatuur

- 1 EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) Setmelanotide (Imcivree®). 2021
- 2 EMA. European public assessment report (EPAR) setmelanotide (Imcivree®). 2021



Farmacotherapeutisch rapport setmelanotide
(Imcivree®) bij de behandeling van obesitas
en voor de beheersing van honger in verband
met genetisch bevestigde POMC of LEPR
deficiëntie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 17 mei 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021041491
Volgnummer	2021049112
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	Mw. R. Al Dulaimi
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 19

2.1 Vraagstelling 19

2.2 Zoekstrategie 21

2.3 Selectiecriteria 21

3 Resultaten 23

3.1 Resultaten literatuursearch 23

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 23

3.3 Gunstige effecten interventie 26

3.4 Ongunstige effecten 36

3.5 Ervaring 37

3.6 Toepasbaarheid 37

3.7 Gebruiksgemak 38

4 Eindbeoordeling 39

4.1 Bespreking relevante aspecten 39

4.2 Eindconclusie 41

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 43

5.1 Oud advies 43

5.2 Nieuw advies 43

Bijlage 1: Zoekstrategie 45

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 47

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 51

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 53

Bijlage 5: Baseline tabel 55

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 57

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 59

Literatuur 63

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ACTH	Bijnierschorsstimulerend hormoon
AGRP	Agouti-related peptide
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
CCG	Centrum Gezond Gewicht
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DM2	Diabetes mellitus type 2
DUS	Designated use set
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FAS	Full analysis set
FU	Follow up
GGR	Gewichtsgerelateerd gezondheidsrisico
GLI	Gecombineerde leefstijlinterventie
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
HVZ	Hart- en vaatziekten
IWQOL-Lite	Impact of Weight on Quality of Life-Lite
KvL	Kwaliteit van leven
MC4R	Melanocortine-4-receptor
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MSH	melanocytstimulerend hormoon
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
POMC	pro-opiomelanocortine
PCSK1	proproteïneconvertase-subtilisine/kexine type 1
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SAE	Serious adverse event
SAS	Safety analysis set
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van setmelanotide (Imcivree®) bij de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde 'loss-of-function', biallelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie) of leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie). Setmelanotide is daarbij vergeleken met intensieve gecombineerde leefstijlinterventie (GLI+) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

POMC- en LEPR-deficiënties zijn uiterst zeldzame genetische afwijkingen die leiden tot hyperfagie (een ongeremde eetlust en voedsel zoekend gedrag), waardoor een zeer ernstige vorm van obesitas ontstaat. Door het overmatig eten ontwikkelen patiënten ernstige obesitas in de vroege kinderjaren. Door het ontbreken van een specifieke behandeling gericht tegen de hyperfagie voor patiënten met deze genetische vorm van obesitas, worden patiënten momenteel maximaal ondersteund met GLI+. Het doel van de behandeling met GLI+ in deze populatie is maximale ondersteuning van de patiënten op zowel het gebied van gezonde voeding en beweging, als ook behandeling van ziekte specifieke symptomen. Volgens klinische experts is GLI+ geen effectieve behandeling voor patiënten met een POMC- en LEPR-deficiëntie, waardoor geen klinisch relevante gewichtsreductie mogelijk is. Hiervoor is gerichte farmacotherapeutische behandeling noodzakelijk.

Setmelanotide is een farmacotherapeutische behandeling die gericht is op de directe oorzaak van obesitas ten gevolge van een POMC- en LEPR-deficiëntie, namelijk de hyperfagie. In twee identieke multicenter, openlabel, enkelarmige fase drie studies met een placebogecontroleerde withdrawal fase laat setmelanotide bij patiënten met POMC en LEPR-deficiëntie een statistisch significant effect zien op het percentage gewichtsafname. Door de enkelarmige studieopzet werd het individuele gewicht ten einde van de studie vergeleken met baseline gegevens (voor de setmelanotide behandeling). Na een follow-up duur van 52 weken had 85,7% van de POMC-populatie en 60% van de LEPR-populatie een gewichtsafname van $\geq 10\%$. De gemiddelde percentuele gewichtsverandering was 12,7% en 25,7% in respectievelijk LEPR-deficiënte en POMC-deficiënte patiënten. In de placebogecontroleerde withdrawal fase werd een omkering van het effect gezien; patiënten namen toe in gewicht in de vier werken tijd waarin zij placebo hebben ontvangen.

Door de enkelarmige studieopzet is er onzekerheid over het gevonden effect en over de extrapoleerbaarheid naar de Nederlandse praktijk. Tevens bestaat enige onzekerheid over de klinische relevantie van het effect van setmelanotide op de gewichtsafname in de geïndiceerde populatie. De beroepsgroep geeft aan dat gezien het ontbreken van een specifieke richtlijn voor de behandeling van patiënten met een POMC- en LEPR-deficiëntie, de algemeen geldende richtlijn van toepassing is. Daarin wordt een gewichtsverlies van 10% bij volwassenen en uitgegroeide adolescenten met een extreem verhoogd gewichtsgerelateerd gezondheidsrisico (GGR) en gewichtsstabilisatie bij kinderen met een extreem verhoogd GGR beschouwd als klinisch relevant. Hoewel het onbekend is hoe het risico op mortaliteit en co-morbiditeit in POMC- en LEPR-deficiënte patiënten zich verhoudt ten opzichte van de normale obesitas populatie, is het vermoedelijk hoger bij POMC-

en LEPR-deficiënte patiënten, aangezien zij op zeer jonge leeftijd ernstige obesitas ontwikkelen. Echter geven klinische experts aan dat succescriteria voor de behandeling van obesitas ten gevolge van een gendefect, zoals bij POMC- en LEPR-deficiëntie, niet verschillen ten opzichte van de behandeling van normale obesitas, omdat dezelfde verlaging van het GGR gerealiseerd kan worden. Een alternatieve analyse van de pivotale fase drie studies bevestigt dit. Daarin is te zien dat POMC- en LEPR-patiënten, zowel volwassenen als kinderen, van obesitasklasse dalen na een jaar behandeling met setmelanotide. Dit is een noemenswaardige reductie, aangezien historische groeicurven van POMC- en LEPR-deficiënte patiënten een continue stijging in BMI-waarden laten zien. Hiermee is het aannemelijk dat het effect van setmelanotide op gewichtsreductie en het GGR waarschijnlijk klinisch relevant is in beide POMC- en LEPR-deficiënte populaties. Daarnaast heeft de huidige Nederlandse populatie LEPR-patiënten een lagere uitgang BMI-waarde en is tevens jonger dan de populatie in de fase 3 studie. Vroegtijdige inzet van setmelanotide in deze populatie kan voorkomen dat zeer hoge BMI-waarden worden bereikt.

Om gepast gebruik te waarborgen, hebben klinische experts van het expertisecentrum Centrum Gezond Gewicht, waar de huidige populatie POMC- en LEPR-patiënten behandeld worden, start- en stopcriteria voorgesteld. Het stopcriterium geeft aan dat gestopt dient te worden als na 6 maanden gebruik het gewicht voor kinderen in de groei niet is gestabiliseerd en voor uitgegroeide kinderen en volwassenen niet met minstens 5% is afgenomen. Hiermee wordt voorkomen dat het gebruik van setmelanotide wordt voortgezet, ondanks een te gering of afwezig effect op gewichtsreductie.

Het absolute aantal ernstige ongunstige effecten ten opzichte van placebo is niet verhoogd. Het is onzeker of setmelanotide resulteert in een klinisch relevant effect op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Alles tezamen genomen wordt geconcludeerd dat het effect van setmelanotide op het gewichtsverlies, rekening houdend met de bovengenoemde onzekerheden, statistisch significant en waarschijnlijk klinisch relevant is voor de Nederlandse populatie POMC- en LEPR-deficiënte patiënten. Het Zorginstituut concludeert daarom dat setmelanotide voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 16 mei 2022

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van setmelanotide bij obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie) of leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie) bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p>Stofnaam setmelanotide (Imcivree®) 10 mg/ml oplossing voor injectie</p>
<p>Geregistreerde indicatie:^[1] Setmelanotide is geregistreerd voor de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1-deficiëntie, of biallelische LEPR-deficiëntie bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder. De geregistreerde indicatie wordt als uiterst zeldzame indicatie beschouwd.</p>
<p>Claim van de registratiehouder: Bij de behandeling van obesitas als gevolg van POMC/PCSK1 en LEPR deficiëntie heeft de behandeling met setmelanotide als aanvulling op GLI+, de in de richtlijnen aanbevolen intensieve gecombineerde leefstijlinterventie (de huidige gebruikelijke zorg), een therapeutische meerwaarde vergeleken met GLI+ alleen.</p>
<p>Doseringsadvies:^[1] <u>Volwassenen patiënten en kinderen vanaf 12 jaar</u> Voor volwassenen en kinderen van 12 tot en met 17 jaar oud is de aanvangsdosis 1 mg eenmaal daags via subcutane injectie gedurende 2 weken. Als setmelanotide goed wordt verdragen kan de dosis na 2 weken worden verhoogd tot eenmaal daags 2 mg via subcutane injectie. Als dosisescalatie niet wordt verdragen, kan bij deze patiënten de dosis van 1 mg eenmaal daags worden gehandhaafd. Als bij volwassen patiënten aanvullend gewichtsverlies gewenst is, kan de dosis worden verhoogd tot 2,5 mg eenmaal daags via subcutane injectie. Als de dosis van 2,5 mg eenmaal daags goed wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd tot 3 mg eenmaal daags. Bij patiënten van 12 tot en met 17 jaar oud mag de dosis worden verhoogd tot 2,5 mg eenmaal daags met een maximale dosis van 3 mg eenmaal daags, als het gewicht met de subcutane injectie van 2 mg eenmaal daags boven het 90e percentiel blijft en extra gewichtsverlies gewenst is.</p> <p><u>Pediatrie populatie (kinderen van 6 tot 12 jaar)</u> Voor patiënten van 6 tot 12 jaar is de aanvangsdosis 0,5 mg eenmaal daags via subcutane injectie gedurende 2 weken. Als deze dosis na 2 weken wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd tot 1 mg eenmaal daags. Als dosisescalatie niet wordt verdragen, kan bij pediatrie patiënten de dosis van 0,5 mg eenmaal daags worden gehandhaafd. Als de dosis van 1 mg na 2 weken wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd tot 2 mg eenmaal daags. Als het gewicht met de subcutane injectie van 2 mg eenmaal daags boven het 90ste percentiel blijft en extra gewichtsverlies gewenst is, mag de dosis worden verhoogd tot 2,5 mg eenmaal daags.</p>
<p>Samenstelling:^[1] Eén ml oplossing bevat 10 mg setmelanotide. Daarnaast bevat het 10 mg benzylalcohol als hulpstof met bekend effect. Elk flacon bevat 1 ml oplossing voor injectie.</p>
<p>Werkingsmechanisme:^[1-2]</p>

Setmelanotide is een peptide-analoog van het natuurlijk voorkomende alfa-melanocytstimulerend hormoon (α -MSH) dat functioneert als een selectieve melanocortine-4-receptor (MC4R) agonist. MC4-receptoren in de hypothalamus zijn betrokken bij de regulering van honger, verzadiging en energieverbruik en functioneren als 'natuurlijke rem'. Wanneer MC4-receptoren geactiveerd worden, wordt het hongergevoel en voedselinname onderdrukt. In het omgekeerde geval neemt door remming van MC4R het hongergevoel en voedselinname toe. Bij genetische vormen van obesitas geassocieerd met onvoldoende activering van de MC4-receptor, waaronder POMC- en LEPR-deficiëntie, wordt aangenomen dat setmelanotide de activiteit van MC4-receptorroute om honger te verminderen en gewichtsverlies te bevorderen kan herstellen door middel van een verminderde calorische inname en een verhoogd energieverbruik.

Bijzonderheden:^[1]

Setmelanotide is geregistreerd als weesgeneesmiddel en is onderworpen aan aanvullende monitoring (post-autorisatie gegevens t.a.v. lange termijn effectiviteit en veiligheid worden verzameld).

1.2 Achtergronden

1.2.1

Aandoening

Obesitas is een 'chronische ziekte waarbij een zodanige overmatige vetstapeling in het lichaam bestaat dat dit aanleiding geeft tot gezondheidsrisico's'.^[3] In deze definitie die gebruikt wordt bij internationale organisaties zoals de WHO, wordt een aantal belangrijke elementen aangegeven:

- Obesitas is een ziekte. Dat betekent dat er medische aandacht op het gebied van preventie, diagnostiek en behandeling voor nodig is en dat deze toestand niet alleen kan worden beschouwd als een ongemak.
- Deze ziekte is chronisch. Dit houdt in dat obesitas een levenslang probleem is, waarvoor voortdurende aandacht nodig is en op dit moment geen genezing bestaat.
- De vetstapeling is zodanig dat dit leidt tot gezondheidsproblemen. Dit verwijst naar de totale hoeveelheid lichaamsvet enerzijds en de vetverdeling anderzijds.

De *Body Mass Index* waarden (BMI) is een internationaal erkende maat voor de verhouding tussen gewicht en lengte, waar de classificatie van obesitas op berust. De WHO spreekt van overgewicht en obesitas bij volwassenen wanneer de BMI-waarde respectievelijk 25 kg/m² en 30 kg/m² zijn (zie tabel 1). Bij kinderen van 5-19 jaar is er sprake van overgewicht en obesitas als de BMI-waarden respectievelijk 1 en 2 standaard deviaties boven de *WHO Growth Reference Median* zitten (zie tabel 2).^[4]

Tabel 1. Classificatie van BMI (kg/m²) en buikomvang bij volwassenen.^[5]

Normaal gewicht	BMI 18,5–24,9	
Overgewicht	BMI 25–29,9	
Obesitas	BMI 30–39,9	
Morbide obesitas	BMI \geq 40	
	<u>Mannen</u>	<u>Vrouwen</u>
Normale buikomvang	\leq 94 cm	\leq 80 cm
Vergrote buikomvang	94–102 cm	80–88 cm
Ernstig vergrote buikomvang	\geq 102 cm	\geq 88 cm

Tabel 2. Classificatie van BMI per levensjaar voor jongens en meisjes van 2 tot 18 jaar.^[5]

Jongens				Meisjes			
Leeftijd	Graad 1 obesitas	Graad 2 obesitas	Graad 3 obesitas	Leeftijd	Graad 1 obesitas	Graad 2 obesitas	Graad 3 obesitas
2	20,1	22,5	23,6	2	19,8	21,9	23,4
3	19,6	21,2	22,2	3	19,4	21,5	23,2
4	19,3	20,7	21,7	4	19,2	21,6	23,5
5	19,3	20,6	21,7	5	19,2	22,0	24,2
6	19,8	21,0	22,2	6	19,7	22,8	25,5
7	20,6	21,7	23,2	7	20,5	24,0	27,4
8	21,6	23,0	24,9	8	21,6	25,6	29,8
9	22,8	24,6	27,0	9	22,8	27,2	32,3
10	24,0	26,4	29,5	10	24,1	28,8	34,6
11	25,1	28,3	32,2	11	25,4	30,3	36,5
12	26,0	30,2	34,8	12	26,7	31,6	38,0
13	26,8	31,8	36,9	13	27,8	32,6	38,9
14	27,6	32,9	38,4	14	28,6	33,3	39,4
15	28,3	33,7	39,1	15	29,1	33,9	39,7
16	28,9	34,2	39,5	16	29,4	34,3	39,9
17	29,4	34,6	39,8	17	29,7	34,7	39,9
18	30,0	35,0	40,0	18	30,0	35,0	40,0

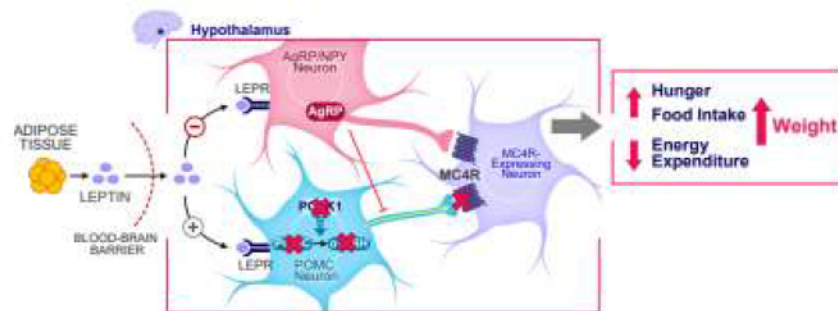
Obesitas door POMC- of LEPR-deficiëntie

Bepaalde vormen van ernstige obesitas die op jonge leeftijd ontwikkelen zijn het gevolg van genetische afwijkingen zoals mutaties in de melanocortine-4-receptor (MC4R) pathway.^[3] De MC4R pathway in de hypothalamus reguleert homeostatische functies, waaronder eetlust, calorie-inname en energieverbruik. Deze pathway wordt gemoduleerd door twee typen neuronen die leptine receptoren (LEPR) tot expressie brengen en die op het perifere hormoon leptine reageren, het belangrijkste signaal van de voedingstoestand. De eerste type neuronen geeft een POMC-afgeleide melanocortine-peptide af, namelijk het melanocytstimulerend hormoon (MSH). Deze peptiden activeren de MC4R pathway met als gevolg vermindering van de eetlust. De tweede type neuronen geeft een ander soort peptide af, namelijk *agouti-related peptide* (AGRP). Deze peptiden hebben een competitief remmende werking op de MC4-receptoren met als gevolg verhoging van de eetlust. In de normale nuchtere toestand stimuleren lage niveaus van leptine de AGRP-neuronen terwijl ze tegelijkertijd de POMC-neuronen remmen. Het cumulatieve effect is meer remmend dan activerend, waardoor het MC4R-signaal wordt geremd. Dit leidt tot verhoging van eetlust en voedselopname. Het omgekeerde effect wordt bereikt bij een gevoede toestand: verhoogde leptine spiegels activeren POMC-neuronen en remmen de AGRP-neuronen waardoor het cumulatieve effect meer activerend dan remmend is. Dit verhoogt het MC4R-signaal waardoor de eetlust en voedselinname afneemt.^[2]

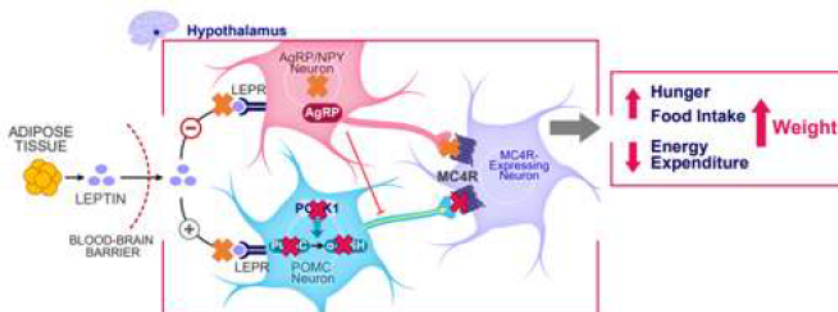
Door een 'loss-of-function' mutatie in het POMC- of PCSK1-gen wordt geen MSH aangemaakt dat het MC4R-signaal activeert. Daarentegen is het remmende signaal van de AGRP-neuronen niet aangetast en ontstaat er een cumulatief remmend

effect op het MC4R-signaal, wat resulteert in een verhoogd hongergevoel (zie figuur 1). Door een POMC/PCSK1-deficiëntie (hierna afgekort met POMC-deficiëntie) ontstaat een ongeremde eetlust.^[2]

Bij een 'loss-of-function' mutatie in de LEPR-gen zijn leptine receptoren op beide POMC- en AGRP-neuronen aangetast, waardoor soortgelijke ontregeling in de MC4R-pathway ontstaat (zie figuur 2). Het gevolg hiervan is eveneens in een aanhoudend hongergevoel en overmatig eten. Daarnaast worden leptine receptoren tot expressie gebracht op andere (niet-melanocortine) neuronen, zowel in de hypothalamus als in andere gebieden die betrokken zijn bij voedselbeloning, zoals het striatum en het ventrale tegmentale gebied. Als zodanig zijn er naast de MC4R-pathway ook andere pathways die betrokken zijn bij voedselbeloning ontregeld in LEPR-deficiënte patiënten. Door de ontregeling van de MC4R en andere pathways betrokken bij voedselbeloning, hebben patiënten met een LEPR-deficiëntie ernstigere obesitas dan patiënten met alleen POMC-deficiëntie (waar alleen de MC4R-pathway is ontregeld).^[2]



Figuur 1. Schematische weergave van onderbreking van de MC4R-pathway als gevolg van POMC-deficiëntie.



Figuur 2. Schematische weergave van onderbreking van de MC4R-pathway als gevolg van LEPR-deficiëntie.

1.2.2

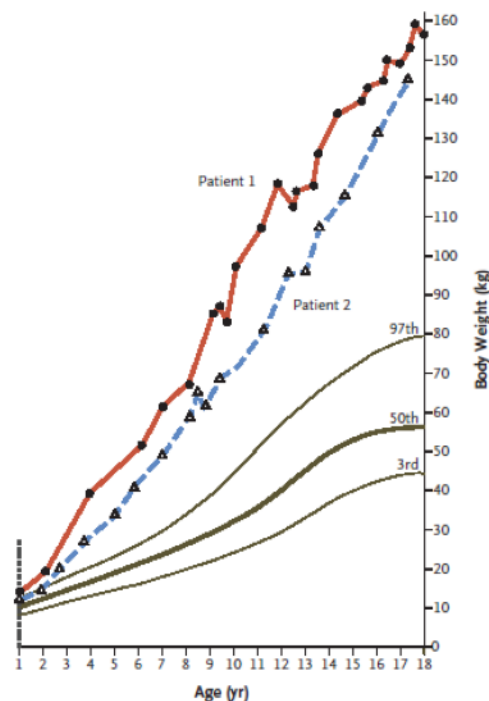
Symptomen en ernst

De eerste symptomen van de aandoening beginnen al op vroege leeftijd, vaak in de kinderjaren. Patiënten met obesitas ten gevolge van een POMC- of LEPR deficiëntie ervaren een ongeremde eetlust en voedsel zoekend gedrag dat hyperfagie wordt genoemd. Hoewel hyperfagie niet levensbedreigend is, heeft het wel een grote invloed op de kwaliteit van leven van de patiënten. Kinderen kunnen door de aanhoudende honger en voedsel zoekend gedrag niet goed slapen, socialiseren slecht met andere kinderen en presteren vaak slecht op school. Daarnaast leidt hyperfagie tot gewichtstoename. Kinderen vertonen opmerkelijke gewichtstoename ten opzichte van normale groeicurven (>3 SD boven het normale gewicht voor de leeftijd) en bereiken uiteindelijke volwassen BMI-waarden >40 kg/m². Patiënten met een POMC deficiëntie kunnen bijvoorbeeld op 6 tot 8 jarige leeftijd al meer dan 100

kg wegen.^[2] In tegenstelling tot normale obesitas, vertonen patiënten met POMC- of LEPR-deficiëntie continue gewichtstoename door al hun levensjaren (zie figuur 3). Bij deze patiënten is een gemiddeld jaarlijkse gewichtstoename van 7-10 kg te zien (gemeten in pediatrische en adolescente patiënten gediagnosticeerd met deze genetische defecten). Kenmerkend aan deze patiënten is dat ze zich niet in een continuüm bevinden waarin overgewicht overgaat via obesitas in uiteindelijk ernstige obesitas, maar dat ze consistent in ernstige obesitas verkeren.^[2]

Naast hyperfagie zijn er kenmerkende afwijkingen die gepaard gaan met een POMC- en LEPR-deficiëntie afzonderlijk. Patiënten met een POMC-deficiëntie hebben een verminderde productie van het bijnierschorsstimulerend hormoon wat kan leiden tot bijnierschorsinsufficiëntie die zich op vroege leeftijd kan presenteren. Als de bijnierschorsinsufficiëntie niet tijdig gediagnosticeerd en behandeld wordt, kan het leiden tot sterfte. Andere voorkomende afwijkingen zijn hypothyroïdie, groeihormoon deficiëntie en hypogonadotroop hypogonadisme (het niet spontaan opgangkomen van de puberteitsontwikkeling). Een LEPR-deficiëntie kan gepaard gaan met hypothyreoïdie, groeihormoon deficiëntie, vertraagde pubertijd, aangetast immuunsysteem en hyperinsulinemie. Respiratoire infecties (soms fataal) ten gevolge van de obesitas en een verminderd immuunsysteem worden frequent gemeld bij patiënten met een LEPR-deficiëntie. Vroegtijdige sterfte door respiratoire infecties zijn tevens gemeld in 2 op de 10 LEPR-deficiënte patiënten.^[2]

Tevens ervaren patiënten directe gevolgen van ernstige obesitas. De effecten van obesitas ontwikkelen zich al in de kindertijd, maar laten ook aanzienlijke gevolgen zien in de volwassen levensjaren. Directe gevolgen van de ernstige obesitas zijn verhoogde mortaliteit en co-morbiditeit.^[2] Frequent voorkomende co-morbiditeiten zijn cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie, dyslipidemie, diabetes mellitus type 2, obstructieve slaapapneu, been-, heup- en kniefracturen/misvormingen door de zwaarlijvigheid en vertraagde groei en puberteitsontwikkeling. Gezien het risico op cardiovasculaire-, renale-, en/of oculaire complicaties bij kinderen en adolescenten die kunnen leiden tot vroegtijdige sterfte, nemen de meeste patiënten veel medicatie voor deze comorbiditeiten.^[2] Door de uiterst zeldzame aard van POMC- en LEPR deficiëntie, is het onbekend hoe het risico op mortaliteit en co-morbiditeit zich verhoudt ten opzichte van de normale obesitas populatie. In de algemene obesitas populatie is het risico sterfte ongeacht oorzaak significant verhoogd bij BMI waarden van 35 kg/m² en hoger (HR: 1,29; 95% BI 1,18-1,41).^[6] Aannemelijk is dat dit risico minimaal even zo hoog of hoger is bij POMC- en LEPR-deficiënte patiënten, aangezien zij op zeer jonge leeftijd ernstige obesitas ontwikkelen.



Figuur 3. Historische lichaamsgewichtcurven van de eerste 18 levensjaren van twee patiënten met een POMC-deficiëntie vergeleken met normale gewichtcurven. Patiënten met deze vorm van genetische afwijking ontwikkelen op vroege leeftijd ernstige obesitas, ver boven normale groeicurven.^[7]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Er zijn geen gegevens bekend over de incidentie van POMC/PCSK1- of LEPR deficiëntie. In de wereldwijde medische literatuur zijn minder dan 50 gevallen met een POMC-deficiëntie, minder dan 50 gevallen met een PCSK1-deficiëntie en minder dan 90 gevallen met een LEPR-deficiëntie gerapporteerd.^[2] In een systematisch literatuuronderzoek is de prevalentie van een LEPR-deficiëntie geschat op 1,34 per 1 miljoen patiënten.^[2] Er zijn geen gegevens over de prevalentie van gediagnostiseerde en niet-gediagnostiseerde patiënten met POMC/PCSK1-deficiëntie.

In Nederland zijn sinds 2014 slechts 7 patiënten geïdentificeerd met een homozygote/samengesteld heterozygote LEPR-mutatie. Dit zijn 1 volwassene en 6 kinderen, waarvan een 2-jarig en een 5-jarig kind. Daarnaast is er één kind geïdentificeerd met een homozygote/samengesteld heterozygote PCSK-1 mutatie. Er zijn geen patiënten met een POMC-deficiëntie geïdentificeerd in Nederland. Doordat een POMC- of LEPR-deficiëntie enkel vastgesteld kan worden middels genotypering, is het niet duidelijk hoeveel patiënten in Nederland werkelijk een dergelijke vorm van obesitas hebben en onder het grote aantal "normale" ernstige obesitas patiënten verborgen zijn.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Er is geen specifieke richtlijn of standaardbehandeling beschikbaar voor patiënten met obesitas en hyperfagie ten gevolge van een POMC- of LEPR-deficiëntie. Patiënten worden momenteel behandeld in het expertisecentrum Centrum Gezond Gewicht (CGG) van het Sophia Kinderziekenhuis (voor kinderen) en het CGG van het Erasmus MC (voor volwassenen). Voorafgaand aan de behandeling wordt genetische diagnostiek verricht in de afdeling Klinische Genetica van het Amsterdam UMC.

Volgens de beroepsgroep worden patiënten momenteel behandeld volgens algemeen geldende richtlijnen door het ontbreken van specifieke klinische richtlijnen voor deze genetische vorm van obesitas. De diagnostiek en behandeling van

obesitas in Nederland wordt beschreven in de Zorgstandaard Obesitas van het Partnerschap Overgewicht Nederland (PON; 2010) en de richtlijn Behandeling van Kinderen met Obesitas van de Nederlandse vereniging voor Kindergeneeskunde (2020).^[3,7] De Zorgstandaard Obesitas wordt als leidende richtlijn beschouwd. Daarin wordt de behandeling van obesitas en de zorgbehoefte van de patiënt vastgesteld aan de hand van de BMI-waarde en het gewichtsgelateerd gezondheidsrisico (GGR).

De gezondheidsschade als gevolg van obesitas wordt echter niet enkel bepaald door de BMI-waarde, maar ook door de vetverdeling en of iemand additionele risicofactoren of aandoeningen heeft. Het interpreteren van het gezondheidsrisico van overgewicht en obesitas is dus sterk afhankelijk van het niveau van andere risicofactoren en aandoeningen. Daarom wordt er in de Zorgstandaard niet enkel naar de BMI gekeken, maar wordt er ook uitgegaan van het GGR. Het GGR geeft aan in welke mate het gezondheidsrisico verhoogd is. Bij volwassenen wordt het GGR vastgesteld op basis van de BMI en de aanwezigheid van risicofactoren voor (sterfte aan) hart- en vaatziekten (HVZ) of diabetes mellitus type 2 (DM2) en comorbiditeiten (DM2, HVZ, slaapapneu en/of artrose). Bij kinderen wordt het GGR vastgesteld op basis van de BMI en de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren of een hoog risico op DM2. De ernstgraad van het GGR wordt vervolgens uitgedrukt in vier niveaus en is weergegeven in tabel 3 en 4 voor respectievelijk volwassenen en kinderen.^[3]

Tabel 3. Niveaus van gewichtsgelateerd gezondheidsrisico bij volwassenen.^[3]

BMI kg/m ²	Geen verhoogd risico op (sterfte aan) HVZ en DM2	Verhoogd risico op (sterfte aan) HVZ of DM2 door risicofactoren*	Comorbiditeit(en)**
≥ 25 BMI < 30	Licht verhoogd	Matig verhoogd	Matig verhoogd
≥ 30 BMI < 35	Matig verhoogd	Matig verhoogd	Sterk verhoogd
≥ 35 BMI < 40	Sterk verhoogd	Sterk verhoogd	Extreem verhoogd
BMI ≥ 40	Extreem verhoogd	Extreem verhoogd	Extreem verhoogd

* Aanwezigheid van 10-jaarsrisico van overlijden aan risicofactoren voor HVZ>5% of aanwezigheid gestoord nuchtere glucose

** Aanwezigheid van DM2, HVZ, slaapapneu en/of artrose

Tabel 4. Niveaus van gewichtsgelateerd gezondheidsrisico bij kinderen.^[3]

BMI kg/m ²	Geen risicofactoren of comorbiditeit	Risicofactoren of comorbiditeit
Overgewicht	Licht verhoogd	Matig verhoogd
Obesitas graad I	Matig verhoogd	Sterk verhoogd
Obesitas graad II	Sterk verhoogd	Extreem verhoogd
Obesitas graad III	Extreem verhoogd	Extreem verhoogd

Volgens de Zorgstandaard is de eerste keus behandeling van kinderen en volwassenen met een matig en sterk verhoogd GGR een gecombineerde leefstijlinterventie (GLI; zie figuur 4). De behandeling bestaat uit een intensieve behandelfase van 12 maanden met daaropvolgend een onderhoudsfase van 12 maanden. Daarna volgt begeleiding voor onbepaalde tijd. De GLI omvat interventies die gericht zijn op het verminderen van energie-inname, het verhogen van de lichamelijke activiteit en eventueel psychologische begeleiding ter ondersteuning van de gedragsveranderingen. Het doel van GLI is gericht op het bewerkstelligen van gewichtsverlies of gewichtsstabilisatie, het verbeteren van de lichamelijke

fitheid en daarmee het realiseren van gezondheidswinst. Bij kinderen is het belangrijk om de leeftijd en het groeistadium in acht te nemen bij het behalen van het behandeldoel.^[3] In 2009 concludeerde het Zorginstituut dat GLI een effectieve interventie is bij overgewicht/obesitas en is sinds 2019 opgenomen in het basispakket.^[9]



Figuur 4. Piramide GGR met bijbehorende niveaus van preventie en behandeling.^[3]

1. De GLI bestaat uit interventies gericht op het verminderen van energie-inname, het verhogen van de lichamelijke activiteit en eventuele toevoeging op maat van psychologische interventies ter ondersteuning van de gedragsveranderingen. Voor volwassenen: overweeg mediatie indien GLI niet succesvol is na één jaar behandeling
2. Bij de GLI+ is cognitieve gedragstherapie altijd onderdeel van de behandeling. Voor volwassenen met een extreem verhoog GGR kan naar professioneel oordeel de zorgverlener al vroeg in de behandeling medicatie ingezet worden ter ondersteuning van GLI+

Zorgbehoefte bij POMC- en LEPR-deficiëntie

Zoals eerder beschreven vertonen patiënten met een POMC of LEPR-deficiëntie op vroege leeftijd, vaak in de kindertijd, een ernstige hyperfagie wat leidt tot ernstige obesitas. Uiteindelijk bereiken kinderen volwassen BMI-waarden van 40 kg/m² en is er sprake van aanwezigheid van risicofactoren en co-morbiditeiten.^[2] Aan de hand van tabel 3 en 4 wordt er aangenomen dat patiënten, ongeacht leeftijd, een extreem verhoogd GGR hebben. Deze aanname is bevestigd door de beroepsgroep. Op basis van figuur 4 en op bevestiging van de beroepsgroep is GLI+ de aangewezen behandeling voor patiënten met een POMC- en LEPR-deficiëntie. De GLI+ interventie wordt op maat geleverd aan de individuele zorgbehoefte van de patiënt. Het doel van de behandeling met GLI+ is volgens de beroepsgroep maximale ondersteuning van de patiënten op zowel het gebied van gezonde voeding en beweging, als ook behandeling van ziekte specifieke symptomen. Hoewel patiënten met deze genetische vorm van ernstige obesitas momenteel behandeld worden met GLI+, is volgens de beroepsgroep geen noemenswaardig gewichtsverlies te realiseren vanwege de ernstige hyperfagie. De zeer beperkte gewichtsreductie die bereikt wordt met GLI+, is dus niet klinisch relevant en onvoldoende om een patiënt van een obesitas graad 3 naar een graad 2 te brengen. Deze bevinding wordt ondersteund in de medische literatuur waar de effectiviteit van leefstijlinterventies zijn onderzocht in kinderen en adolescenten die dragers zijn van MC4R-mutaties, een minder ernstige vorm van genetische obesitas vergeleken met POMC/LEPR-deficiëntie.^[10] Hieruit blijkt dat patiënten met genetische obesitas met MC4R-mutaties geen verlaging van de BMI-waarden kunnen realiseren met

leefstijlinterventie.^[10] Het onvermogen om een blijvend gewichtsverlies te realiseren is ook te zien in historische gewichtscurven van POMC-deficiënte patiënten (zie figuur 3).^[7] Het gewicht blijft ver boven de normale gewichtscurven stijgen, ondanks enorme inspanning om het gewicht te verlagen en verdere stijging te beperken met leefstijlinterventies.^[7]

De beroepsgroep ziet de plaats van de behandeling met setmelanotide altijd naast de huidige gebruikelijke behandeling GLI+, omdat deze behandeling de basis vormt van een gezonde leefstijl. Daarnaast ondersteunt het maximaal de zorgbehoefte van POMC- en LEPR-deficiënte patiënten.

Farmacotherapie en bariatrische chirurgie^[3]

Volgens de beroepsgroep vormen farmacotherapie en bariatrische chirurgie geen behandelopties in POMC en LEPR-deficiënte patiënten. Tevens ontbreekt bewijs dat geneesmiddelen voor obesitas, waaronder orlistat (Xenical®), naltrexon/bupropion (Mysimba®) en liraglutide (Saxenda®) tot gewichtsafname kunnen leiden in deze populatie. Dit is ook te verklaren door het feit dat deze geneesmiddelen niet het onderliggende probleem van een POMC- en LEPR-deficiëntie aanpakken, namelijk de defecte signaleringsroute in de hypothalamus dat leidt tot het ontstaan van hyperfagie en uiteindelijk forse gewichtstoename.^[2] Bariatrische chirurgie blijkt ook onsuccesvol te zijn bij deze populatie doordat het eveneens het verzadigingssignaal niet aanpakt.^[2] Tevens is deze vorm van genetische obesitas te beschouwen als een contra-indicatie voor bariatrische chirurgie aangezien patiënten nog steeds hyperfagie ervaren en overmatig blijven eten na chirurgische restrictie van de maag. Dit kan leiden tot ernstige complicaties.

Succescriterium^[3]

In de Zorgstandaard wordt gesproken van een succesvolle behandeling wanneer het succescriterium behaald wordt. Dit succescriterium is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt en het GGR.

Kinderen in de groei:

- Voor kinderen in de groei zijn er geen evidence-based criteria voor succes. Vandaar dat bij kinderen naar gewichtsstabilisatie gestreefd wordt na één jaar behandeling en handhaving hiervan in de fase van onderhoud, tenzij dat tijdens de groeispurt van het kind onhaalbaar is.

Uitgegroeide kinderen en volwassenen

- Voor uitgegroeide kinderen en volwassenen met een matig verhoogd GGR wordt gestreefd naar gewichtsverlies van $\geq 5\%$ na een jaar behandeling en handhaving hiervan in de fase van onderhoud
- Voor uitgegroeide kinderen en volwassenen met een sterk verhoogd GGR wordt gestreefd naar een gewichtsverlies van $\geq 10\%$ na een jaar behandeling en handhaving hiervan in de fase van onderhoud.

De beroepsgroep is van mening, gezien het ontbreken van specifieke succescriteria voor patiënten met obesitas ten gevolge van POMC- en LEPR-deficiëntie, dat de succescriteria van de Zorgstandaard van toepassing zijn. Tevens is de beroepsgroep van mening dat een klinisch relevante gewichtsafname voor POMC- en LEPR-deficiënte patiënten niet anders is dan die voor patiënten met obesitas in het algemeen.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van setmelanotide (Imcivree®) bij obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde POMC of LEPR deficiëntie vergeleken met de gebruikelijke behandeling?

2.1.1 PICO

Tabel 5: PICO

Patiëntenpopulatie ^a	Volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar met genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1-deficiëntie. Of Volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar met genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische LEPR-deficiëntie
Interventie	Setmelanotide in combinatie met GLI+
Controle-interventie	GLI+
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">• Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (indien mogelijk)<ul style="list-style-type: none">– Surrogaat uitkomstmaat: gewichtsafname• Ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten• Stakers als gevolg van ongunstige effecten• Kwaliteit van leven
Relevante follow-up duur	≥12 maanden ^b
Studiedesign	Het passend onderzoeksprofiel geeft een inschatting wat gezien de te beoordelen interventie wenselijke en haalbare onderzoekskarakteristieken zijn. Randomisatie en het selecteren van een controlegroep zijn mogelijk, maar lastig vanwege het kleine indicatiegebied (prevalentie ongeveer 1:1.000.000).

^a De PICO omschrijft twee populaties om de aanname dat de obesitas populatie met een LEPR-deficiëntie een ernstigere vorm van obesitas betreft, waar mogelijk de effectiviteit van setmelanotide verschilt van POMC-deficiënte patiënten. Tevens is op basis van eerdere studies met respectievelijk 2 en 3 POMC- en LEPR-deficiënte patiënten aanleiding om te veronderstellen dat de effectiviteit van setmelanotide kan verschillen in de twee populaties.^[11]

^b De Zorgstandaard Obesitas van de PON beschrijft dat er gesproken kan worden van een succesvolle behandeling wanneer het succescriterium een jaar na start van de behandeling behaald wordt. Hierom wordt een follow-up duur van minimaal 12 maanden als relevant beschouwd.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

Het doel van de behandeling van overgewicht en obesitas is het reduceren van de morbiditeit en mortaliteit (harde uitkomstmaten). Voor het behalen van deze uitkomstmaat zijn grootschalige studies met lange follow-up duur nodig. Wetenschappelijke studies rond interventies voor de behandeling van overgewicht

en obesitas gebruiken daarom intermediaire (surrogaat) uitkomstmaten, zoals gewichtsreductie. Het verband tussen gewichtsreductie en afname van morbiditeit is overtuigend aangetoond. Epidemiologisch onderzoek heeft namelijk aangetoond dat er verband is tussen gewichtsreductie en de mate van lichamelijke activiteit enerzijds en een afname van DM2 en cardiovasculaire morbiditeit anderzijds.^[13] Hierom beschouwt het Zorginstituut gewichtsafname als een cruciale uitkomstmaat om de effectiviteit van setmelanotide op harde uitkomstmaten te beoordelen.

In de EMA richtlijn voor de klinische evaluatie van geneesmiddelen voor gewichtsbeheersing wordt er gesproken van een relevante afname van risicofactoren horende bij overgewicht en obesitas bij een afname van 5% tot 10% van het initiële lichaamsgewicht. Het aantonen van een significant placebo-gecontroleerd gewichtsverlies van ten minste 5% van het initiële gewicht wordt beschouwd als een gelding primair werkzaamheids criterium in klinische onderzoeken naar de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen tegen overgewicht en obesitas.^[12]

Zoals eerder omschreven definieert de Zorgstandaard Obesitas succescriteria afhankelijk van het GGR voor volwassenen en kinderen. Volwassenen en kinderen met obesitas ten gevolge van een POMC of LEPR deficiëntie hebben een sterk verhoogd GGR. Hierom zijn de volgende succescriteria van toepassing:

Kinderen in de groei:

- Voor kinderen in de groei zijn er geen evidence-based criteria voor succes. Vandaar dat bij kinderen naar gewichtsstabilisatie gestreefd wordt na één jaar behandeling en handhaving hiervan in de fase van onderhoud, tenzij dat tijdens de groeispurt van het kind onhaalbaar is.

Uitgegroeide kinderen en volwassenen

- Voor uitgegroeide kinderen en volwassenen met een sterk verhoogd GGR wordt gestreefd naar een gewichtsverlies van $\geq 10\%$ na een jaar behandeling en handhaving hiervan in de fase van onderhoud.

Klinische relevantiegrens: gewichtsafname van $\geq 10\%$ bij volwassenen en uitgegroeide kinderen met een sterk verhoogd GGR en stabilisatie van het gewicht bij kinderen in de groei met een sterk verhoogd GGR.

Kwaliteit van leven

Voor het meten van de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de *Short-Form Health Survey (SF-36)*. Kwaliteit van leven gerelateerd aan (over)gewicht kan worden gemeten door middel van de *Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL)* vragenlijst, waarbij een hogere score een betere kwaliteit van leven impliceert.^[14] De IWQOL-Lite is een meetinstrument om met lichaamsgewicht samenhangende kwaliteit van leven te meten. Voor patiënten jonger dan 18 jaar kan de leeftijdsgeschiedte questionnaire *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)* gebruikt worden. In tegenstelling tot de IWQOL-Lite is de PedsQL geen specifiek instrument om de met het lichaamsgewicht samenhangende kwaliteit van leven te meten.

Klinische relevantiegrens: een verbetering van ≥ 12 punten op de IWQOL-Lite score wordt beschouwd als klinische relevante verbetering bij patiënten met een ernstige obesitas ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$).^[15-16] Een verbetering van 4,4, 6,7 en 5,3 voor totale score, fysieke gezondheid en psychosociale gezondheid zijn klinisch relevante verbeteringen op de PedsQL.^[17]

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

De incidentie van ernstige (graad 3-4) interventie-gerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat. Indien deze (bijna) niet optreden,

wordt de incidentie (ongeacht ernst) van alle interventie-gerelateerde ongunstige effecten geanalyseerd.

Staken ten gevolge van ongunstige effecten

De incidentie stakers ten gevolge van interventie-gerelateerde bijwerkingen wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in december 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over setmelanotide en GLI+ bij obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde POMC of LEPR deficiëntie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd onderzoek
2. Observationeel onderzoek
3. Engelstalige artikelen

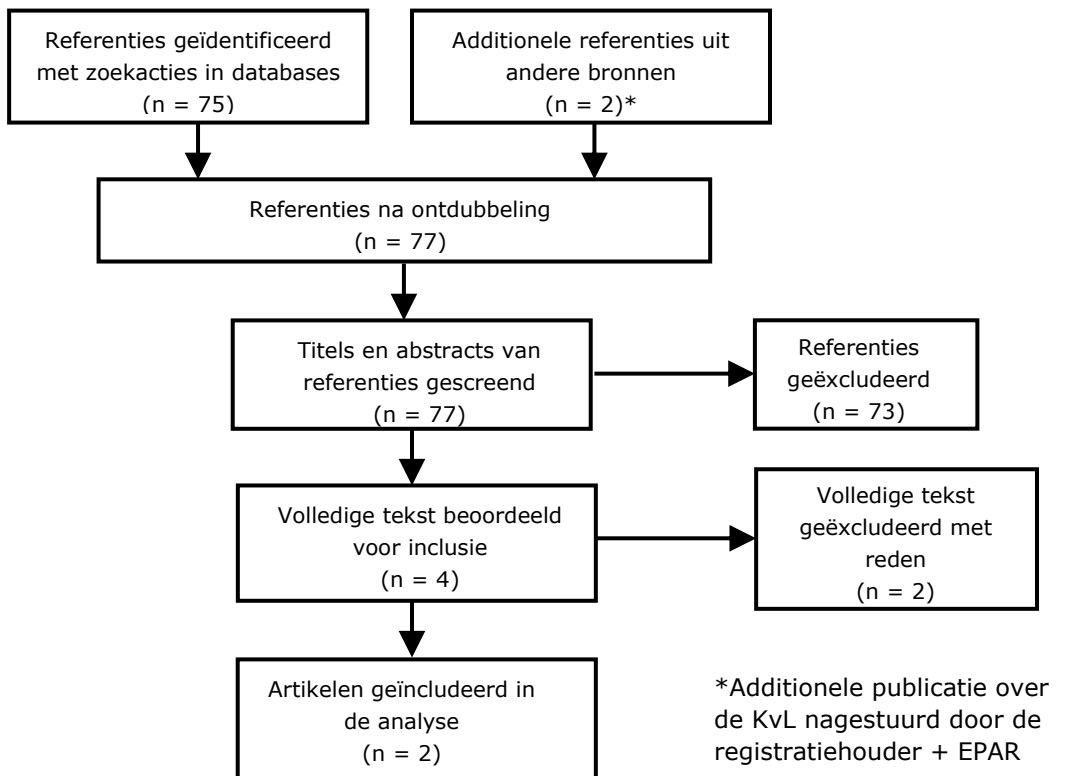
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Niet-systematische reviews; beschouwende artikelen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 77 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er zijn twee studies geïnccludeerd:

- Een publicatie van Clément et al. (2020) naar de effectiviteit en veiligheid van setmelanotide in POMC- en LEPR-deficiënte patiënten.^[18]
- Een publicatie van Kunhen et al. (2022) naar de kwaliteit van leven in POMC- en LEPR-deficiënte patiënten.^[19]

De EPAR van setmelanotide is additioneel toegevoegd aan de analyse

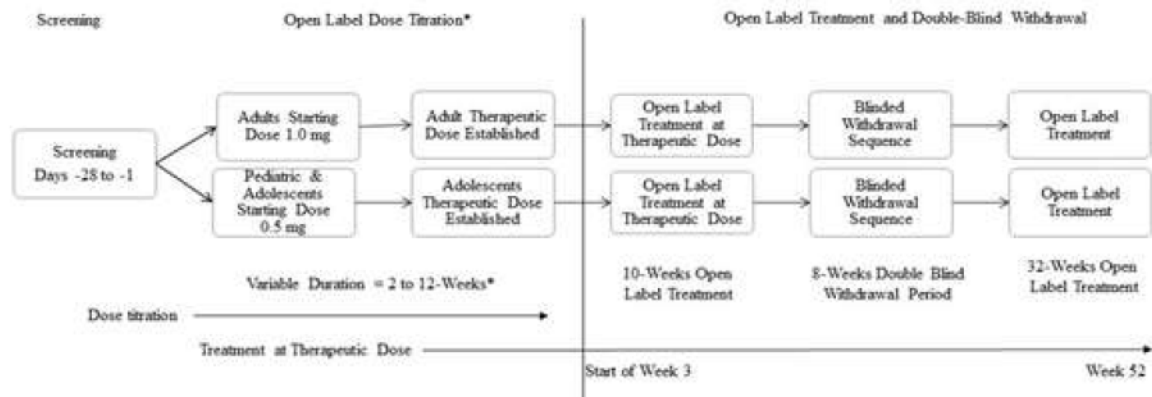
De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

3.2.1 RM-493-012 en de RM-493-015 studies^[2,18,19]

De effectiviteit en veiligheid van setmelanotide zijn onderzocht in twee identieke enkelarmige, open-label, multicenter fase 3 studies (RM-493-012 en RM-493-015). In de RM-493-012 (hierna POMC-studie) en de RM-493-015 (hierna LEPR-studie) zijn respectievelijk volwassen patiënten en kinderen vanaf 6 jaar geïnccludeerd met

een homozygote of compound heterozygote genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische POMC/PCSK1-deficiëntie en LEPR-deficiëntie. Inclusiecriteria voor volwassenen en adolescenten zijn een BMI ≥ 30 kg/m² en voor kinderen obesitas met een BMI $\geq 95^{\text{ste}}$ percentiel voor de leeftijd op beoordeling van de groeicurve. Patiënten werden o.a. geëxcludeerd indien zij binnen twee maanden een intensief dieet of bewegingsregime hebben gevolgd of een voorgaande gastric bypass hebben gehad met een blijvend gewichtsverlies van $>10\%$.



*The last two weeks of the Open Label Dose Titration Phase in which the therapeutic dose for an individual patient is established will be considered the first two weeks of Open Label Treatment. Subsequently patients will then receive an additional 10 weeks of active treatment in the Open Label Treatment for a total combined duration of 12 weeks, before transitioning into the Double Blind Withdrawal Phase.

Figuur 5. Studieopzet POMC- en LEPR-studie.^[2]

Studieopzet

De identieke studie opzet van de POMC- en LEPR-studie zijn hierboven weergegeven (figuur 5). Patiënten werden gedurende 52 weken behandeld met setmelanotide. De studies begonnen met een dosistitratie fase waarin de therapeutische dosering werd bepaald. De therapeutische dosering werd gedefinieerd als de dosering waarbij volwassenen 2-3 kg en kinderen 1-2 kg gewichtsverlies bereikten in twee weken. De dosistitratie fase duurde 2 tot 12 weken, waarin de therapeutische dosering gegeven werd in de laatste twee weken (zie tabel 6).

Tabel 6. Dosistitratie schema voor volwassenen, adolescenten en kinderen. NB = niet beschikbaar.^[2]

Dosistitratie week	Dosering volwassenen (mg)	Dosering adolescenten (mg)	Dosering kinderen (mg)
1-2	1,0	0,5	0,5
3-4	1,5	1,0	1,0
5-6	2,0	1,5	1,5
7-8	2,5	2,0	2,0
9-10	3,0	2,5	2,5
11-12	NB	3,0	NB

Na de titratiefase gingen patiënten over naar een 10 weken open-label fase waarin setmelanotide toegediend werd in de therapeutische dosering. Aan het einde van de open-label fase zijn de patiënten in totaal voor 12 weken behandeld met de therapeutische dosering. Patiënten mochten vanaf dat punt de resterende studie vervolgen indien zij een gewichtsverlies hebben bereikt van minimaal 5 kg of 5% van het lichaamsgewicht indien baseline gewicht <100 kg was. Patiënten die een dergelijk gewichtsverlies niet konden bereiken moesten de behandeling met

setmelanotide staken.

Na de open-label fase gingen patiënten over in een placebo-gecontroleerd, dubbelblind *withdrawal-fase*, waarin gedurende acht weken achtereenvolgens setmelanotide en placebo werd gegeven. Alle patiënten kregen de eerste vier weken setmelanotide in de therapeutische dosering, gevolgd door vier weken placebo. Zowel de patiënten als de behandelaren (en overig personeel) waren geblindeerd voor deze volgorde. De *withdrawal-fase* was bedoeld om aan te tonen dat het staken van de behandeling met setmelanotide zal leiden tot gewichtstoename en daarmee het gewichtsreducerend effect van setmelanotide bevestigen. Na de *withdrawal-fase* gingen patiënten weer over naar de open-label fase waarin ze 32 weken setmelanotide in de therapeutische dosering kregen. In totaal werden patiënten 48 weken behandeld met de therapeutische dosering.^[2] De publicatie van Clement et al. (2020) presenteert de resultaten van de eerste 10 en 11 patiënten van respectievelijk de POMC-studie en LEPR-studie. Deze patiënten worden de pivotale patiënten genoemd waarmee de hoofdanalyse is uitgevoerd. Alle patiënten die additioneel geïnccludeerd werden voorbij de pivotale set van 10 en 11 patiënten met respectievelijk POMC- en LEPR-deficiëntie, werden de supplementaire patiënten genoemd. Deze patiënten werden in een aparte analyse meegenomen. De resultaten van het pivotale cohort werden vervolgens gepoold met de beschikbare resultaten van het supplementaire cohort. Op het moment van data cut-off (30 april 2020) was een deel van de supplementaire cohorten nog in behandeling.^[2] De resultaten van 5 supplementaire patiënten met POMC-deficiëntie en 4 supplementaire patiënten met LEPR deficiëntie zijn gepubliceerd in de EPAR. Van de 5 supplementaire patiënten in de POMC-studie hebben 2 patiënten 1 jaar behandeling voltooid, 2 patiënten zijn nog in behandeling en 1 patiënt heeft de behandeling gestaakt vanwege een protocol overtreding. De laatstgenoemde patiënt had namelijk geen biallelische mutatie. In de LEPR-studie had 1 van de 4 supplementaire patiënten 1 jaar behandeling voltooid en waren drie patiënten nog in behandeling. Gegevens van de supplementaire patiënten met een minimale follow-up van 3 maanden werden geïmputeerd middels een lineaire regressie model.^[2]

Populaties statistische analyse

Er werden verschillende onderzoekspopulaties beschreven voor de statistische analyse. De eerste (relevante) populatie is de *full-analysis set* (FAS-populatie) dat alle patiënten omvat die setmelanotide hebben gekregen en minimaal één meting bij baseline hadden. Baseline metingen zijn de laatste metingen voor toediening van de eerste dosering setmelanotide. Patiënten die na de titratiefase de behandeling met setmelanotide hebben gestaakt zijn in de FAS-populatie meegenomen. De *designated use set* (DUS-populatie) werd gedefinieerd als de patiënten die setmelanotide kregen en ≥ 5 kg (of $\geq 5\%$ indien baseline lichaamsgewicht < 100 kg) gewichtsverlies hadden bereikt. Dit is tevens de populatie die de dubbelblinde, placebogecontroleerde *withdrawal-fase* inging. Tot slot de laatste relevante populatie is de *safety analysis set* (SAS-populatie) dat alle patiënten omvat die ten minste een toediening setmelanotide hebben ontvangen in alle setmelanotide klinische studies.

Eindpunten

Het primair eindpunt van beide studies was het percentage patiënten in de FAS-populatie dat na ongeveer een jaar behandeling voldeed aan de drempel van $\geq 10\%$ gewichtsverlies ten opzichte van baseline. Belangrijke secundaire eindpunten zijn:

- De gemiddelde procentuele veranderingen in lichaamsgewicht ten opzichte van baseline in de DUS-populatie.
- De gemiddelde procentuele verandering in het wekelijkse gemiddelde van de dagelijkse hongerscore ten opzichte van baseline in patiënten van 12 jaar en

- ouder in de DUS-populatie (zelf gerapporteerd middels drie vragen).
 - Het percentage patiënten in de FAS-populatie dat aan het eind van de behandeling van ongeveer een jaar ten minste 25% minder honger heeft dan aan het begin van de behandeling.
 - De gemiddelde verandering in kwaliteit van leven in de DUS-populatie
- Alle eindpunten werden vergeleken met baseline data die voor het laatst zijn gemeten voor de eerste toediening van setmelanotide. Het eindpunt hongerscore wordt niet meegenomen in de beoordeling van de therapeutische waarde van setmelanotide, omdat geen gegevens bekend zijn over de relatie van de afname van de hongerscore en gewichtsreductie.

3.2.2 *Extensiestudie RM-493-022^[2]*

Na het voltooien van de studieduur van 52 weken kwamen patiënten in aanmerking voor deelname aan een afzonderlijke langetermijn extensiestudie om setmelanotide te blijven ontvangen voor 2 additionele jaren. Patiënten die een eerdere klinische studie met setmelanotide hebben voltooid en een genetische vorm van obesitas hebben (in de melanocortine-leptine pathway), werden geïnccludeerd in de extensiestudie. Behandeling met setmelanotide werd voortgezet in de therapeutische dosering die gebruikt werd in de index studie. Op de data cutoff van 9 mei 2019 was de extensiestudie nog niet voltooid en waren in totaal 9 patiënten met POMC/PCSK1-deficiëntie uit de POMC-studie en 6 patiënten met LEPR-deficiëntie uit de LEPR-studie geïnccludeerd. De resultaten van de extensiestudie waren opgenomen in de EPAR en worden in deze beoordeling meegenomen in de overige overwegingen om duur van het effect van setmelanotide op het van gewichtsverlies te beoordelen. In maart 2023 is naar verwachting de extensiestudie compleet.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Checklist for Case Series van de Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [cruciaal]

Er zijn geen gegevens bekend met betrekking tot de incidentie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in de POMC- en LEPR-studie. Voor de benadering van het effect van setmelanotide op deze uitkomstmaat, wordt de surrogaatuitkomstmaat gewichtsafname beoordeeld.

POMC-deficiëntie

In de POMC-studie bestaat de FAS-populatie uit 10 pivotale patiënten en 4 supplementaire patiënten, waarvan in totaal 4 patiënten jonger dan 12 jaar. De FAS-populatie had bij baseline een gemiddeld gewicht en BMI van respectievelijk

111,3 kg en 39,2 kg/m². Van de FAS-populatie hebben 9 pivotale patiënten en 4 supplementaire patiënten een gewichtsverlies van 5 kg of 5% bereikt na de titratie fase. Deze patiënten zijn overgegaan naar de withdrawal fase en hebben de resterende studie voortgezet (hierna genoemd als de DUS-populatie).

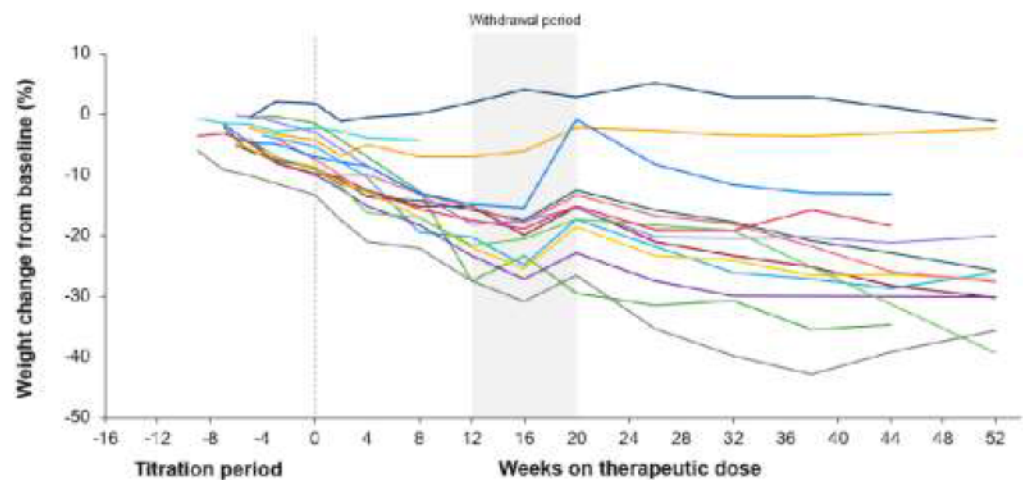
Gewichtsafname [cruciaal]

Percentage patiënten met 10% of meer gewichtsafname

In de FAS-populatie bereikte in totaal 85,7% (12/14) van de patiënten het primaire eindpunt percentage gewichtsafname van $\geq 10\%$ ten opzichte van baseline (90%-BI 61,5 tot 97,4; p-waarde $< 0,0001$). Dit waren 8 pivotale patiënten en 2 supplementaire patiënten die 52 weken follow-up hadden en 2 supplementaire patiënten waarvan de gegevens waren geïmputeerd.^[2]

Percentage gewichtsverlies

De gemiddelde procentuele verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van baseline in de DUS-populatie (13 van de 14 patiënten; 9 pivotaal en 4 supplementair) was na 52 weken follow-up 25,7% (90%-BI -28,4 tot -22,91; p-waarde $< 0,0001$). Tijdens de 52 weken follow-up periode was het gewichtsverlies continu, met een duidelijke gewichtstoename in de geblindeerde withdrawal periode waarin eerst setmelanotide 4 weken werd gegeven gevolgd door placebo (zie figuur 6). Eén patiënt heeft in de withdrawal periode in een omgekeerde volgorde eerst placebo gekregen gevolgd door setmelanotide. Hierdoor is in de withdrawal periode bij deze patiënt eerst een gewichtstoename te zien gevolgd door gewichtsafname wanneer de setmelanotide behandeling weer hervat werd. De gewichtsverandering in de dubbelblind, placebogecontroleerd withdrawal fase was bekend voor 8 patiënten uit de DUS-populatie (supplementaire patiënten zijn niet meegenomen in de analyse).^[19] Patiënten bereikten een gemiddelde absolute gewichtsverandering van -3,0 kg (SD 2,5) tijdens de vier weken behandeling met setmelanotide en +5,5 kg (SD 3,0) tijdens de placebo fase. Het gemiddelde absolute verschil tussen de placebofase en de actieve behandelingsfase was 8,5 kg (5,4; 90%-BI 4,9-12,1; $p=0,0029$).^[18]

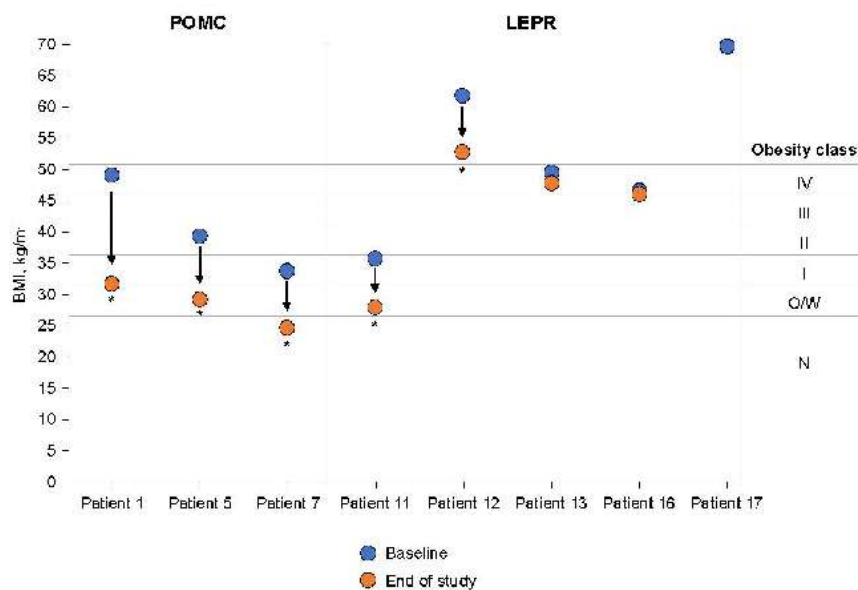


Figuur 6. Procentuele gewichtsverlies in de 10 pivotale patiënten met POMC-deficiëntie.^[2]

Patiënten met een POMC-deficiëntie hebben een hoge uitgang BMI-waarde. Hierdoor is onzekerheid over de klinische relevantie van het effect van setmelanotide op de gewichtsafname. Volgens de algemeen geldende richtlijn wordt een gewichtsverlies van 10% bij volwassenen en uitgegroeide adolescenten met een extreem verhoogd GGR en gewichtsstabilisatie bij kinderen met een extreem verhoogd GGR als klinisch

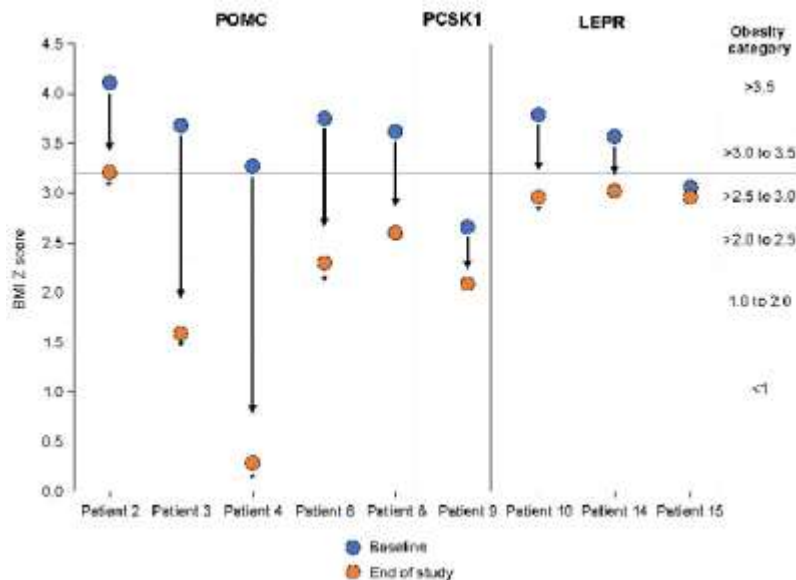
relevant beschouwd. Echter is er twijfel dat 10% gewichtsreductie bij de geïndiceerde populatie het extreem verhoogde GGR niet reduceert tot een lager niveau. Dit komt door het vermoeden dat het risico op mortaliteit en co-morbiditeit in POMC- en LEPR-deficiënte patiënten hoger is dan bij normale obesitas patiënten, aangezien zij op zeer jonge leeftijd ernstige obesitas ontwikkelen. Consultatie van klinische experts leert echter dat de klinische relevantie van de gewichtsafname voor patiënten met obesitas ten gevolge van een gendefect, zoals bij POMC- en LEPR-deficiëntie, niet anders is dan die voor patiënten met obesitas in het algemeen. De klinische experts geven aan dat een gelijke reductie in het GGR te behalen is in POMC- en LEPR-deficiënte patiënten met 10% gewichtsreductie. In de algemene obesitas populatie met een hoge aanvang BMI-waarde (>40 kg/m²) blijkt een 5-10% gewichtsreductie tot dezelfde klinisch relevante gunstige effecten te leiden als in lagere BMI-klassen.^[19] Een 5-10% gewichtsreductie is ook bij de ernstige obesitas populatie geassocieerd met verbetering van glycemische waarden, triglyceride-niveaus, systolische en diastolische bloeddruk en HDL-cholesterol. Patiënten met ernstige obesitas hebben dus met dezelfde 10% gewichtsreductie dezelfde verbetering van risicofactoren voor co-morbiditeiten.^[19] Het is daarom aannemelijk dat een 10% gewichtsreductie in POMC-patiënten met hoge aanvang BMI-waarde ook klinisch relevant is.

In een alternatieve analyse van de pivotale fase drie studie is het effect van setmelanotide op de obesitasklassen van POMC-patiënten onderzocht.¹ In deze analyse werden historische en baseline BMI-waarden en de BMI-waarden na 1 jaar behandeling met setmelanotide bepaald en vergeleken met normale gewichtscurven. In totaal werden 8 POMC-patiënten geïncludeerd. Alle volwassen POMC-patiënten hadden na een gemiddelde behandelduur van 1 jaar met setmelanotide een afname in BMI-waarde dat resulteerde in een verlaging van 1 tot 3 obesitas categorieën (zie figuur 7). POMC-patiënten onder de 18 jaar hadden een verlaging van 1-4 obesitas categorieën (zie figuur 8). In een populatie waar een dergelijke gewichtsafname volgens historische gewichtscurven niet mogelijk is geweest, is dit een noemenswaardige gewichtsreductie.



Figuur 7. Verandering in obesitasklasse in volwassenen met een POMC- en LEPR-deficiëntie.

¹ Gegevens afkomstig uit een voor publicatie geaccepteerde studie, nagezonden door de registratiehouder: Wabitsch M, Farooqi S, Flück CE, Bratina N, Mallya UG, Stewart M et al. Natural History of Obesity Due to POMC, PCSK1 and LEPR deficiency and the Impact of Setmelanotide. Journal of the Endocrine Society, Volume 6, Issue 6, June 2022



Figuur 8. Verandering in obesitasklasse in kinderen met een POMC- en LEPR-deficiëntie

Daarnaast bestaat onzekerheid over het effect op het gewicht vanwege een ernstig risico op bias door de aard van de studieopzet, namelijk een enkelarmige studie met een intra-patiënt vergelijking (verandering in gewicht t.o.v. baseline). Het risico op bias wordt ondanks deze studieopzet niet als zeer ernstig beschouwd; binnen dit indicatiegebied is er rationale dat zonder behandeling geen gewichtsafname te verwachten valt en in de placebo-gecontroleerde withdrawal fase is een duidelijke omkering van het effect op het gewicht te zien.

Een deel van de studiepopulatie had tevens nog geen complete follow-up, waarvoor gegevens zijn geïmputeerd. Echter is de invloed van imputatie van de gegevens van de twee supplementaire patiënten klein; het primair eindpunt werd namelijk ook door het overgrote deel van de pivotale populatie bereikt, namelijk 80% (8/10; 90%-BI 49,3 tot 96,3; p-waarde <0,0001). Ook heeft imputatie weinig invloed op de schatting van het percentage gewichtsverlies (25,6% in de pivotale cohort; 90%-BI: -28,8 tot -22,0).^[2]

In de POMC-studie is setmelanotide niet toegevoegd aan GLI+. Patiënten die een intensief bewegingsregime of dieet binnen twee maanden voor aanvang van de studie volgden werden tevens geëxcludeerd. Dit komt niet overeen met de voorgestelde plaats van de behandeling met setmelanotide in de Nederlandse praktijk. Volgens de beroepsgroep zou setmelanotide als aanvulling op GLI+ gegeven worden. Hierdoor is er onzekerheid over de extrapolatie van het gevonden effect naar de Nederlandse populatie POMC-deficiënte patiënten. Echter, uitgaande van de aanname dat GLI+ in deze studiepopulatie geen gewichtsafname kan bewerkstelligen, wordt er verwacht dat setmelanotide ook in de Nederlandse POMC-deficiënte populatie als toevoeging aan GLI+ eenzelfde effect op gewichtsreductie heeft.

Gradeconclusie: het effect van setmelanotide op de gewichtsafname in POMC-deficiënte patiënten is statistisch significant en waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit vanwege de aard van de studie [observationeel pre-post onderzoek waar patiënt zijn eigen controle is]) klinisch relevant. Het effect op de harde uitkomstmaat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is onzeker (bewijs van lage kwaliteit vanwege de aard van de studie [observationeel pre-post onderzoek waar patiënt zijn eigen controle is] en indirect bewijs [gebruik van een surrogaatuitkomstmaat]).

LEPR-deficiëntie

In de LEPR-studie bestaat de FAS-populatie uit 11 pivotale patiënten en 4 supplementaire patiënten, waarvan in totaal 1 patiënt jonger dan 12 jaar. De FAS-populatie had bij baseline een gemiddeld gewicht en BMI van respectievelijk 132,5 kg en 49,2 kg/m². Van de FAS-populatie hebben 7 pivotale patiënten een gewichtsverlies van 5 kg of 5% bereikt na de titratie fase en zijn overgegaan naar de withdrawal fase. Deze 7 patiënten maken deel uit van de DUS-populatie.

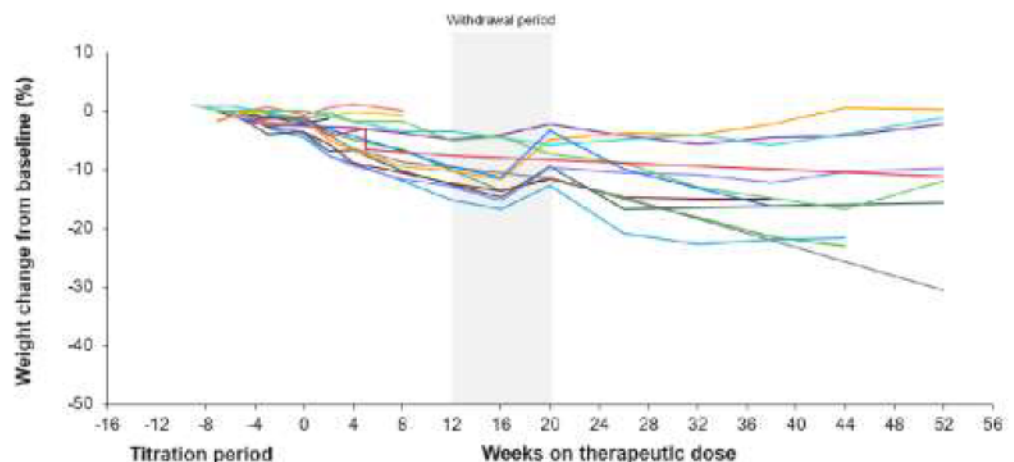
Gewichtsafname [cruciaal]

Percentage patiënten met 10% of meer gewichtsafname

In de FAS-populatie bereikte in totaal 60% van de patiënten het primair eindpunt percentage gewichtsafname van $\geq 10\%$ ten opzichte van baseline (90%-BI 36,0 tot 80,9%; p-waarde $< 0,0001$). Dit waren 5 pivotale patiënten en 4 supplementaire patiënten waarvan de gegevens waren geïmputeerd.

Percentage gewichtsverlies

De gemiddelde procentuele verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van baseline in de DUS-populatie (10 van de 15 patiënten; 7 pivotaal en 3 supplementair) was na 52 weken follow-up 12,7% (90%-BI: -15,3 tot -10,2; p-waarde $< 0,0001$). Vergelijkbaar met de POMC-trial is een continue gewichtsverlies te zien in de 52 weken follow-up duur, met een duidelijke gewichtsstijging in de withdrawal fase (zie figuur 9).^[2] De gewichtsverandering in de dubbelblind, placebogecontroleerd withdrawal fase was bekend voor 7 patiënten uit de DUS-populatie (supplementaire patiënten niet meegenomen).^[18] Patiënten bereikten een gemiddelde absolute gewichtsverandering van -2,1 kg (SD 1,7) tijdens de vier weken behandeling met setmelanotide en +5,0 kg (SD 2,3) tijdens de placebo fase. Het gemiddelde absolute verschil tussen de placebo fase en de actieve behandelfase was 7,0 kg (SD 3,4; 90%-BI 4,6-9,5; p=0,0014).^[18]



Figuur 9. Procentuele gewichtsverlies in de 11 pivotale patiënten met LEPR-deficiëntie.^[2]

Voor de LEPR-populatie geldt eveneens de bovengenoemde onzekerheid met betrekking tot de klinische relevantie van het effect van setmelanotide op de gewichtsafname. Naast het extreem verhoogde GGR hebben patiënten met een LEPR-deficiëntie tevens een nog hogere uitgang BMI-waarde dan de POMC-patiënten en de normale obesitas populatie, namelijk 49,2 kg/m². Echter geldt volgens klinische experts voor LEPR-patiënten eveneens eenzelfde klinische relevantiegrens als voor normale obesitas patiënten, omdat dezelfde gunstige effecten met een 10%

gewichtsreductie te bereiken zijn als bij normale obesitas patiënten. Tevens blijkt uit de alternatieve analyse van de pivotale fase drie studie dat LEPR-patiënten (volwassenen en kinderen) van obesitasklasse dalen of zich stabiliseren in dezelfde categorie (zie figuur 7 en 8). De Nederlandse populatie LEPR-patiënten heeft daarnaast een lagere aanvang BMI waarde dan de patiënten in de pivotale studie.² Volwassenen en uitgegroeide adolescenten met een LEPR-deficiëntie (n=3) hebben een gemiddelde BMI-waarde van 45 kg/m² en hebben allen een obesitas graad 3. Voor kinderen in de groei geeft de gemiddelde BMI-waarde geen informatie, omdat een correctie voor leeftijd en geslacht nodig is. Hierom wordt de BMI-waarde per patiënt weergegeven. Patiënt 1 heeft een BMI-waarde van 38 kg/m² (obesitas graad 3), patiënt 2 heeft een BMI-waarde van 32 kg/m² (obesitas graad 3) en patiënt 3 heeft een BMI-waarde van 25 kg/m² (obesitas graad 3). Patiënten 1 en 2 realiseerden met setmelanotide behandeling een daling in BMI waarde naar respectievelijk 33 en 26 kg/m². Dit is tevens meer dan enkel gewichtsstabilisatie wat gestreefd wordt volgens de richtlijn. Patiënt 2 daalde met de gerealiseerde gewichtsreductie van een obesitas graad 3 naar een obesitas graad 1. Patiënt 3 heeft geen setmelanotide behandeling gehad. Wederom is een dergelijke reductie in obesitasklasse een noemenswaardig effect, aangezien historische gegevens laten zien dat patiënten niet van obesitasklasse kunnen dalen. Tot slot is de Nederlandse populatie LEPR-deficiënte patiënten nog vrij jong, namelijk 1 volwassene en 6 kinderen. Vroege inzet van setmelanotide in een jonge populatie LEPR-patiënten kan voorkomen dat zulke hoge BMI-waarden bereikt worden.

Daarnaast is er onzekerheid over dit effect, wederom door de studieopzet. In de LEPR-studie is bij een groter aandeel van de supplementaire patiënten gegevens geïmputeerd. Imputatie van deze gegevens heeft een groot invloed gehad op het primair eindpunt. In het pivotale cohort heeft namelijk 45,5% het primair eindpunt gehaald (90%-BI 20,0 tot 72,9%; p-waarde <0,0001). Er zijn wel mogelijke oorzaken te benoemen voor het kleinere aandeel patiënten dat het primair eindpunt heeft gehaald. Een patiënt heeft namelijk de behandeling vroegtijdig gestaakt in week 8 vanwege een ongunstig effect (graad 1 eosinofilie) en drie patiënten hadden afwijkende concentraties setmelanotide in het bloed, wat aanleiding geeft deze patiënten als therapieontrouw te beschouwen. Voor de twee andere patiënten die het primair eindpunt niet hebben bereikt waren er geen duidelijke oorzaken voor de verminderde effectiviteit.

Er is ook onzekerheid over het percentage gewichtsverlies. In de LEPR-studie waren enkel 10 van de 15 patiënten geïnccludeerd in de analyse van het percentage gewichtsverlies. Dit is een selecte populatie die reageerde op setmelanotide. Door deze vorm van selectie bias kan het geschatte percentage gewichtsverlies overschat zijn.

Gradeconclusie: het effect van setmelanotide op de gewichtsafname in LEPR-deficiënte patiënten is statistisch significant en waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit vanwege de aard van de studie [observationeel pre-post onderzoek waar patiënt zijn eigen controle is]) klinisch relevant. Het effect op de harde uitkomstmaat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is onzeker (bewijs van lage kwaliteit vanwege risico op bias door de aard van de studie [observationeel pre-post onderzoek waar patiënt zijn eigen controle is] en indirect bewijs [gebruik van een surrogaatuitkomstmaat]).

² Gegevens over de Nederlandse populatie LEPR-patiënten zijn opgevraagd bij de klinische experts van het expertisecentrum Centrum Gezond Gewicht waar de huidige patiënten behandeld worden.

Kwaliteit van leven [cruciaal]^[20]

In een exploratieve analyse van de POMC- en LEPR klinische studies werd de kwaliteit van leven beoordeeld middels de IWQOL-Lite en PedsQL schalen bij respectievelijk volwassenen en adolescenten/kinderen. De vragenlijsten werden alleen afgenomen bij patiënten die na de titratie fase en de open-label fase van 10 weken op de therapeutische dosering minimaal een gewichtsreductie van 5 kg (of 5% indien baseline gewicht <100 kg is) hebben bereikt en de resterende studie mochten vervolgen. De meetmomenten waren voorafgaand aan de behandeling (baseline; ingevuld door 7 volwassenen, 4 adolescenten en 2 kinderen: 57% van de pivotale populaties van de POMC- en LEPR-studie) en op 5, 13, 27, 39 en 53 weken na start van de behandeling.

In totaal hebben 5 van de 7 volwassenen, 2 van de 4 adolescenten en 1 van de 2 kinderen met een POMC of LEPR-deficiëntie een klinisch relevante verbetering in de kwaliteit van leven bereikt.

Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van deze resultaten. Als eerst is er sprake van veel missende data aangezien de KvL enkel gemeten is in een deel van de DUS-populatie. In de LEPR- en POMC-trial waren dat respectievelijk 7 van de 11 en 9 van de 10 pivotale patiënten. De supplementaire patiënten zijn niet meegenomen in de analyse. Tevens ontbrak na de follow-up periode van 52 weken de KvL scores van 1 volwassene en 1 adolescente patiënt. Uiteindelijk betreffen de KvL gegevens maar 37% van de gehele populatie (11 van de 30 patiënten (21 pivotaal en 9 supplementair). Ten tweede kan het meten van de KvL in de DUS-populatie (patiënten met een respons) mogelijk het effect van setmelanotide op de kwaliteit van leven vertekenen richting een overschat effect. Daarnaast leidt de verdeling van de DUS-populatie in nog kleinere subgroepen van volwassenen, adolescenten en kinderen waar voor elke categorie een ander KvL-schaal gebruikt wordt tot grote onzekerheid.

Gradeconclusie:

Het effect van setmelanotide op de kwaliteit van leven is zeer onzeker (zeer lage kwaliteit van bewijs door zeer ernstig risico op bias).

3.3.1

Overige overwegingen

Studieopzet

Het originele protocol van de POMC-trial en LEPR-trial is respectievelijk 13 keer en 5 keer geamendeerd, voornamelijk om aan regulatoire voorwaarden te voldoen van deelnemende landen. Een van de belangrijkste amendementen is het wijzigen van het primair eindpunt van gemiddelde gewichtsverlies t.o.v. baseline naar het percentage patiënten dat een gewichtsverlies van 10% behaalt t.o.v. baseline. De rationale van deze wijziging was de aanname dat de patiëntenpopulatie mogelijk een bimodale verdeling zou laten zien. Dit zou van invloed zijn op de sensitiviteit van het oorspronkelijke eindpunt. Daarom is er voor gekozen een proportioneel eindpunt als primair eindpunt te nemen en de gemiddelde verandering als secundair eindpunt te nemen. Beide eindpunten zijn geldige eindpunten volgens de EMA-richtlijn.^[12]

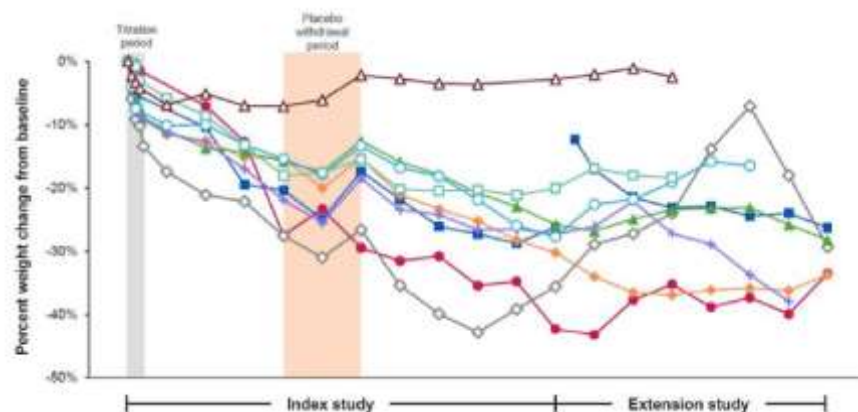
Extensiestudie RM-493-022^[2]

POMC-deficiëntie patiënten

In totaal zijn 4 vrouwen en 5 mannen tussen de 12 en 27 jaar geïnccludeerd in de extensiestudie. Het gemiddelde gewicht bij baseline van de index studie en bij baseline van de extensie studie zijn respectievelijk 114,98 kg (range 55-186.7 kg) en 83,61 (range 54,3-121,9 kg). Van de 9 geïnccludeerde patiënten had 1 patiënt een onderbreking van de behandeling van 7 weken tussen het einde van de index studie en start van de extensiestudie waarin hij gewichtstoename heeft ervaren. Op

het moment van de data cutoff op 9 mei 2019 heeft 1 van de 9 POMC-deficiënte patiënten voor de 37 weken follow-up de behandeling gestaakt en hebben 5 van de negen patiënten 89 weken follow-up bereikt.

Bij 25 weken follow-up van de extensiestudie hadden de 9 geïncludeerde patiënten een gemiddelde gewichtstoename van 1,78 kg (+2,53%) ten opzichte van de extensiestudie baseline. Bij 65 weken follow-up hadden 7 van de 9 patiënten een gemiddelde gewichtstoename van 3,68 kg (+5,93%) en na 89 weken hadden 5 van de 9 patiënten een gemiddelde gewichtsafname van 0,46 kg (-0,14%) ten opzichte van de extensiestudie baseline. Aan het einde van de 89 weken follow-up hebben de 5 patiënten van de 9 een gemiddeld absoluut gewichtsverlies van 40,22 kg ten opzichte van de index studie baseline, wat correspondeert met een totale gewichtsafname 30,22% na ongeveer 2,5 jaar behandeling met setmelanotide. Aan de hand van de langere follow-up gegevens van de extensiestudie lijkt setmelanotide gedurende langere tijd het gewichtsafname te behouden. Echter zijn duidelijke gewichtsschommelingen te zien de individuele gewichtscurven (zie figuur 10).

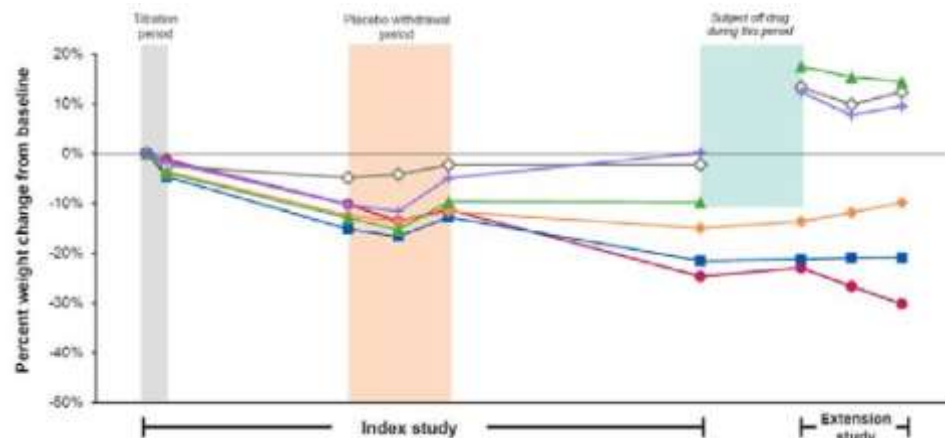


Figuur 10. Percentage gewichtsverandering vanaf baseline van de index studie (POMC-studie) tot en met de extensiestudie met 89 weken follow-up.^[2]

LEPR-deficiënte patiënten

In totaal zijn 4 vrouwen en 3 mannen tussen de 13 en 32 jaar geïncludeerd. Het gemiddelde gewicht bij baseline van de index studie en bij baseline van de extensiestudie zijn respectievelijk 125,43 kg (range 89,4-170,4 kg) en 121,87 (range 81,4-173,8 kg). Het verschil in het gemiddelde gewicht ten opzichte van baseline heeft te maken met een fors gewicht toename in drie patiënten die tussen het einde van de index studie en de start van de extensiestudie ongeveer 4,5 maanden geen setmelanotide hebben genomen. Alle 6 LEPR-deficiënte patiënten hebben 25 weken follow-up bereikt op het moment van data extractie.

Bij 25 weken follow-up van de extensiestudie hadden de 6 geïncludeerde patiënten een gemiddelde gewichtsafname van 1,58 kg (-1,77%) ten opzichte van de extensiestudie baseline en van 5,2 kg (-4,1%) ten opzichte van de hoofdstudie baseline. Door de beperkte follow-up van LEPR-deficiënte patiënten in de extensiestudie is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de langere termijn effectiviteit op het behouden van het gewichtsverlies bereikt in de hoofdstudie. Echter is het aannemelijk, gezien de forse gewichtstoename in de 3 patiënten in de tussenperiode van 4,5 maanden, dat staking van de setmelanotide behandeling duidelijke gewichtstoename als gevolg heeft (zie figuur 11).



Figuur 11. Percentage gewichtsverandering vanaf baseline van de hoofdstudie (RM-493-015; LEPR-deficiënte patiënten) tot en met de extensiestudie met 25 weken follow-up.^[2]

Er is geen subgroep analyse uitgevoerd naar de effectiviteit van setmelanotide in de verschillende leeftijdscategorieën. Tevens is er een zeer beperkt aantal patiënten in de leeftijdscategorie 6-11 jaar geïncludeerd. Dit is te verwachten gelet op de uiterst zeldzame aard van POMC/LEPR-deficiëntie. Deze leeftijdscategorie is echter van belang voor de Nederlandse populatie, aangezien de huidige populatie voornamelijk kinderen bevat. Het is onbekend of het geschatte effect van setmelanotide op de gewichtsreductie extrapolatiebaar is naar de jongere populatie. Wel is het aannemelijk dat het werkingsmechanisme van setmelanotide in jonge patiënten niet verschilt van de volwassen patiënten, gezien de early onset van de verstoorde MC4R-pathway dat stand houdt in de volwassen levensjaren. De CHMP concludeerde ook dat over het algemeen veiligheid en effectiviteit in de jongere populatie (6 tot 17 jaar), vergelijkbaar is met volwassen patiënten.^[2] Daarnaast is volgens de Zorgstandaard voor kinderen in de groei geen evidence-based criterium voor succes. Vandaar dat bij kinderen naar gewichtsstabilisatie gestreefd wordt na één jaar behandeling. Hierdoor zou het primair eindpunt van minimaal 10% gewichtsreductie als conservatief eindpunt gezien kunnen worden. Aannemelijk is dus dat setmelanotide in de POMC- en LEPR-deficiënte populatie jonger dan 12 jaar, een klinisch relevant effect heeft.

Verskil in effectiviteit setmelanotide in POMC- en LEPR-deficiënte populatie

Hoewel in beide POMC- en LEPR-deficiënte patiënten setmelanotide leidt tot een statistisch significant effect, is er een verschil te zien in het gewichtsverlies tussen de twee populaties. Een mogelijke verklaring is dat LEPR-deficiëntie gepaard gaat met een ontregeling in beide POMC en AGRP neuronen die leiden tot basaal lage levels van de melanocortine tonus. Dit in tegenstelling tot POMC-deficiëntie waar alleen POMC neuronen ontregeld zijn.^[2] Hierdoor zou setmelanotide bij LEPR-deficiënte patiënten enkel een deel van de aangedane signaleringsroute herstellen.^[2,18] Daarnaast komen leptine receptoren voor op andere (niet-melanocortine) neuronen in de hypothalamus en andere gebieden die betrokken zijn bij voedselbeloning zoals het striatum en het ventrale tegmentale gebied. Als zodanig hebben patiënten met LEPR-deficiëntie veelal een ernstigere vorm van hyperfagie en obesitas die gemedieerd worden door beide melanocortine-afhankelijke (setmelanotide-gevoelige) en melanocortine-onafhankelijke (setmelanotide-ongevoelige) signaleringsroutes.^[2] Gelet op de uiterst zeldzame aard van deze genetische aandoeningen is het onwaarschijnlijk dit verband aan te tonen in toekomstige klinische onderzoeken.

Het effect van setmelanotide op de kwaliteit van leven is zeer onzeker. Dit komt

mede door het gebruik van verschillende meetinstrumenten waarvoor verschillende klinische relevantiegrenzen zijn. Een studie bij patiënten met ernstige obesitas laat zien dat voor de meeste instrumenten die de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven meten, waaronder de IQWOL-Lite, aanzienlijk hoge gewichtsreducties noodzakelijk zijn om een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven te bereiken dan de in de richtlijn gehanteerde klinisch relevante gewichtsreductie van 5 tot 10%.^[15] Voor de IQWOL-Lite instrument geldt dat een gewichtsreductie van 17% vereist is om een klinisch relevante verbetering te laten zien op de kwaliteit van leven.^[15] Hoewel een gewichtsverlies van een dergelijke omvang bereikt is in de POMC-studie, is dit niet gerealiseerd in de LEPR-studie. Het is niet bekend hoe de KvL is veranderd in de individuele studies, aangezien de resultaten van beide studies gepoold zijn. Daarnaast hebben patiënten met POMC- en LEPR-deficiëntie verschillende co-morbiditeiten die impact kunnen hebben op de kwaliteit van leven.^[19] Het is daarom onzeker of gewichtsreductie alleen in deze populatie van invloed kan zijn de verbetering van de kwaliteit van leven.

Hongerscore

Afname van het hongergevoel is het onderliggende werkingsmechanisme van setmelanotide. Desondanks is reductie van de hongerscore in de beoordeling van de farmacotherapeutische waarde van setmelanotide niet meegenomen als cruciaal of belangrijk eindpunt, omdat de algemeen geldende richtlijn afname in hongerscore niet als behandeldoel beschrijft. Tevens zijn geen gevalideerde meetinstrumenten beschikbaar om de hongerscore te meten en ontbreken in de medische literatuur gegevens over een klinisch relevante daling in hongerscore. In de pivotale studie is een (niet gevalideerd) meetinstrument gebruikt (ontwikkeld door de registratiehouder) om de hongerscore voor en na de setmelanotide behandeling te meten. De gemiddelde afname in hongerscore (gemeten in de DUS-populatie) in de POMC- en LEPR-deficiënte patiënten was respectievelijk 27% en 44%.^[2,18] Door het gebrek aan gevalideerde meetinstrumenten om de hongerscore te meten en het ontbreken van klinische relevantiegrenzen is het niet duidelijk hoe dit effect geïnterpreteerd moet worden en of dit effect klinisch relevant is. Wel is het mogelijk een indruk te krijgen van de mogelijke verbetering van het algehele welzijn van de patiënten. Een reductie in hongerscore (al dan niet klinisch relevant) in een populatie die in alle levensfasen hyperfagie ervaart, is belangrijk en noemenswaardig. Daarnaast is in een kwalitatief onderzoek van Wabisch et al. (2022) met 5 patiënten (3 POMC- en 2 LEPR-patiënten) de ervaring met honger en de impact die honger heeft op patiëntlevens onderzocht.^[21] Patiënten gaven aan een abnormale hongersensatie te voelen voor de behandeling met setmelanotide, vergelijkbaar met het gevoel van verslaving. Het gevoel van honger was continu waardoor patiënten geen omschrijving konden geven van het gevoel van verzadiging. Alle patiënten gaven aan dat dit gevoel consequenties had van psychologische en sociale aard. Deze consequenties hadden ook invloed op de kwaliteit van leven van de ouders. Na de setmelanotide behandeling ervaarden patiënten minder frequent honger en het hongergevoel was in intensiteit en duur afgenomen.^[21] Deze resultaten geven een indicatie van de verbetering van het algehele welzijn van de patiënt met betrekking tot de verbetering van de hyperfagie.

Start- en stopcriteria

Om gepast gebruik van setmelanotide in de geïndiceerde populatie te waarborgen, hebben klinische experts van het expertisecentrum Centrum Gezond Gewicht start- en stopcriteria voorgesteld. De startcriteria zijn:

- Leeftijd 6 jaar en ouder
- Genetisch bevestigde (volgens de internationale genetische classificatie standaarden) biallelische POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1-deficiëntie, of

biallelische LEPR-deficiëntie

- Patiënten hebben gecombineerde leefstijlinterventie (doorlopen)

Het stopcriterium is:

- Er dient gestopt te worden als na 6 maanden gebruik het gewicht voor kinderen in de groei niet is gestabiliseerd en voor uitgegroeide adolescenten en volwassenen niet met minstens 5% is afgenomen

3.4

Ongunstige effecten

Het veiligheidsprofiel van setmelanotide is gebaseerd op de SAS-populatie van alle setmelanotide trials die alle patiënten omvat die minimaal een dosis setmelanotide hebben ontvangen. De SAS-populatie bevat patiënten uit placebo-gecontroleerde studies bij andere indicaties. Per 10 november 2020 zijn er in totaal 476 individuen blootgesteld aan minimaal 1 dosis setmelanotide. Van deze 476 individuen, waren 228 gezonde individuen en 233 patiënten met een genetische vorm van obesitas, waarvan 35 LEPR- of POMC-deficiënte obesitas patiënten.

De meest voorkomende bijwerking is hyperpigmentatie. Tabel 7 geeft een overzicht van de meest frequent ($\geq 1\%$) gerapporteerde ongunstige effecten.

Tabel 7: Ongunstige effecten van Setmelanotide.^[1,2]

	setmelanotide
Meest frequent ($\geq 1/10$)	Hyperpigmentatiestoornissen (51%), reacties op de injectieplaats (39%), misselijkheid (33%), hoofdpijn (26%)
Ernstig	Niet gerapporteerd

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten^[2]

In de POMC-en LEPR-trial waren geen meldingen van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten. De absolute aantallen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effect zijn zeer laag voor beide armen. In alle setmelanotide studies tezamen (476 patiënten) zijn bij 2 patiënten incidenten van interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten gemeld (treatment-related SAE). Bij patiënten die behandeld werden met placebo (110 patiënten) was er 1 melding van een interventiegerelateerde ernstig ongunstig effect. Het relatieve risico is 0,46 (95%-BI: 0,042-5,05). Het vertrouwen in dit bewijs is laag vanwege indirect bewijs en het brede betrouwbaarheidsinterval.

Gradeconclusie: Door het zeer brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of setmelanotide resulteert in een klinisch relevant effect op de incidentie interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten^[2]

In de LEPR-trial was er een staking als gevolg van een ongunstig effect dat *mogelijk* gerelateerd was aan setmelanotide behandeling. Dit betreft een graad 1 hypereosinofilie dat verholpen werd na staking van de behandeling. In de POMC-trial waren er geen stakers als gevolg van ongunstige effecten. In de totale SAS-populatie stakte 11% van de patiënten die setmelanotide kreeg (50 van de 476) en 5% van de patiënten die placebo kreeg (5 van de 110). In de setmelanotide-behandelde patiënten waren gastro-intestinale bijwerkingen de voornaamste reden voor het staken van de behandeling. Het relatieve risico is RR 2,31 (95%-BI: 0,94-5,66).

Gradeconclusie: Door het zeer brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of setmelanotide resulteert in een klinisch relevant effect

op de percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Specifieke bijwerkingen

Hyperpigmentatie

Bij ongeveer de helft (51% [244/476]) van de met setmelanotide behandelde patiënten is donkere verkleuring van de huid waargenomen. Dit effect trad doorgaans binnen 2 tot 3 weken na aanvang van de behandeling op en hield aan gedurende de behandeling. Bij het staken van de behandeling verdwenen de donkere verkleuringen. Staken ten gevolge van deze bijwerking kwam niet voor bij POMC/LEPR deficiënte patiënten en bij 3% van de totale veiligheidspopulatie. Controle van de huid vóór en tijdens de behandeling met setmelanotide is geboden om huidpigmentlaesies te controleren (zie bijzonderheden).

Depressie en suïcidale gedachten

In de veiligheidspopulatie (476 patiënten) is bij 3% van de patiënten een voorval van depressie gemeld. De incidentie depressieve events in de populatie patiënten met POMC- en LEPR deficiëntie was over het algemeen groter (26% [9/35]) dan in de populatie met andere genetische vormen van obesitas of gezonde obesitas patiënten (respectievelijk 5% [11/233] en 2% [4/228]).^[2] Het is onduidelijk of de hogere incidentie depressieve events in de POMC/LEPR-populatie toe te schrijven is aan de behandeling met setmelanotide of inherent is aan de aandoening zelf. Over het algemeen was er geen sprake van verergering van depressieve symptomen tijdens de behandeling met setmelanotide in zowel POMC- als LEPR-deficiënte patiënten.

Suïcidale gedachten kwamen voor bij 1 POMC-deficiënte patiënt en 3 LEPR-deficiënte patiënten. Voor alle 4 patiënten geldt dat de suïcidale gedachten gepaard zijn gegaan met depressie. Er is echter geen bewijs dat setmelanotide gelinkt is aan het ontstaan van suïcidale gedachten.^[2]

3.5

Ervaring

De ervaring met Setmelanotide is weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Ervaring met setmelanotide.

	<i>setmelanotide</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

Conclusie: de ervaring met setmelanotide is beperkt.

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.^[1] In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Setmelanotide als oplossing voor injectie bevat onder andere de hulpstof benzylalcohol met bekkend effect.

Specifieke groepen

Patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis mogen niet behandeld worden met setmelanotide.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van setmelanotide bij zwangere vrouwen. Uit voorzorg mag setmelanotide niet worden gestart wanneer de patiënt zwanger is of zwanger wil worden, omdat gewichtsverlies tijdens de zwangerschap tot schade aan de foetus kan leiden.

Interacties

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Waarschuwingen en voorzorgen

Het farmacologische effect van setmelanotide kan leiden tot gegeneraliseerde toegenomen huidpigmentatie en donkere verkleuringen van reeds bestaande naevi. Hierom is het noodzakelijk voor en tijdens de behandeling met setmelanotide jaarlijks een huidonderzoek van het hele lichaam uit te voeren om huidpigmentlaesies te controleren.

Kinderen in de groei moeten gecontroleerd worden op de invloed van gewichtsverlies op de groei en rijping. De voorschrijvende arts moet de groei (lengte en gewicht) controleren met behulp van passende groeicurven op basis van leeftijd en geslacht.

Patiënten met depressie moeten tijdens ieder medisch bezoek gedurende de behandeling met setmelanotide worden gecontroleerd. Als patiënten zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag ervaren, moet worden overwogen de behandeling met setmelanotide te staken.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van setmelanotide is weergegeven in tabel 9.^[1]

Tabel 9: Gebruiksgemak van setmelanotide

	<i>setmelanotide</i>
Toedieningswijze	Subcutane injectie
Toedieningsfrequentie	Eenmaal daags

Conclusie: setmelanotide moet dagelijks subcutaan toegediend worden. Aangezien het geneesmiddel geregistreerd is voor POMC- en LEPR-deficiënte patiënten vanaf 6 jaar en de huidige Nederlandse populatie voornamelijk uit kinderen bestaat, is het gebruiksgemak voor deze populatie waarschijnlijk klein. Een dagelijkse subcutane injectie voor jonge patiënten kan namelijk ingrijpend zijn.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De geïndiceerde populatie, POMC- en LEPR-deficiënte volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar, hebben een ernstige en uiterst zeldzame vorm van genetische obesitas. Op dit moment is er geen standaardbehandeling beschikbaar, anders dan de intensieve gecombineerde leefstijlinterventie (GLI+) wat als best ondersteunende zorg wordt beschouwd. Volgens klinische experts heeft GLI+ nagenoeg geen invloed op het gewicht in POMC- en LEPR-deficiënte patiënten. Met de huidige behandeling is geen klinisch relevante gewichtsreductie mogelijk om de BMI en het extreem verhoogde gewichtsgerelateerde gezondheidsrisico te verlagen. Hierom is grote behoefte aan specifieke farmacotherapie.

Setmelanotide liet in twee identieke multicenter, openlabel, enkelarmige fase drie studies bij patiënten met POMC en LEPR-deficiëntie een statistisch significant effect zien op het percentage gewichtsafname. Op basis van het plateau in de gewichtscurven van POMC-deficiënte patiënten van de extensiestudie, lijkt het gewichtsverlagend effect van setmelanotide langere tijd aan te houden. Voor de LEPR-populatie is de follow-up duur van de extensiestudie nog kort (25 weken), waardoor geen uitspraak mogelijk is over de lange termijn effectiviteit van setmelanotide. Het effect van setmelanotide op de kwaliteit van leven is zeer onzeker door een zeer ernstig risico op bias.

Er bestaat onzekerheid over de klinische relevantie van het effect van setmelanotide op de gewichtsafname in de geïndiceerde populaties. De beroepsgroep geeft aan dat gezien het ontbreken van een specifieke richtlijn voor de behandeling van patiënten met een POMC- en LEPR-deficiëntie, de algemeen geldende richtlijn van toepassing is. Daarin wordt een gewichtsverlies van 10% bij volwassenen en uitgegroeide adolescenten met een extreem verhoogd GGR en gewichtsstabilisatie bij kinderen met een extreem verhoogd GGR beschouwd als klinisch relevant. Tevens geven klinische experts aan dat succescriteria voor de behandeling van obesitas ten gevolge van een gendefect, zoals bij POMC- en LEPR-deficiëntie, niet verschillen ten opzichte van de behandeling van normale obesitas, omdat dezelfde verlaging van het GGR gerealiseerd kan worden. Daarnaast laat een alternatieve analyse van de pivotale fase drie studies zien dat POMC- en LEPR-patiënten, zowel volwassenen als kinderen, van obesitasklasse dalen of een BMI-stabilisatie bereiken. Hiermee is het aannemelijk dat het effect van setmelanotide op gewichtsreductie en daarmee het GGR waarschijnlijk klinisch relevant is in beide de POMC- en LEPR-deficiënte populatie. Daarnaast heeft de huidige Nederlandse populatie LEPR-patiënten een lagere uitgang BMI-waarde en is tevens jonger dan de populatie in de fase 3 studie. Vroegtijdige inzet van setmelanotide in deze populatie zou kunnen voorkomen dat zeer hoge BMI-waarden worden bereikt.

Het doel van de behandeling van obesitas is het reduceren van de morbiditeit en mortaliteit (harde uitkomstmaten). Gelet op de zeldzaamheid van de aandoening is het niet haalbaar om op dit moment het gunstige effect van setmelanotide op harde uitkomsten aan te tonen. Aangezien bij obesitas patiënten met een BMI-graad III het GGR extreem verhoogd is, en setmelanotide waarschijnlijk een klinisch relevante gewichtsreductie vertoont van minimaal 10%, is het aannemelijk dat een effect op morbiditeit en mortaliteit te verwachten is.

Er is enige onzekerheid over het gevonden effect van setmelanotide. Door de

enkelarmige studieopzet is het risico op bias groot, waardoor het geschatte effect van setmelanotide mogelijk vertekend kan zijn. Door de uiterst zeldzame aard van de aandoening en de consequent kleine studiepopulatie, is randomisatie en selectie van een controlegroep lastig te realiseren. Er is een aannemelijke reden dat randomisatie en placebocontrole niet gedaan is over de gehele follow-up duur van 52 weken. POMC- en LEPR-patiënten hebben namelijk een zeer therapieresistente vorm van genetische obesitas en een klinisch relevante gewichtsreductie zal niet kunnen optreden zonder gerichte farmacologische behandeling. Deze aanname wordt ook bevestigd in de korte placebogecontroleerde withdrawal fase waarin duidelijke gewichtstoename gezien wordt. Dit is een valide rede om geen placebocontrole over de gehele follow-up duur van de studie te doen en een dergelijke studieopzet kan in de toekomst ook niet verwacht worden. Op basis van het beschikbare bewijs is het statistisch significante gewichtsverlies wel duidelijk toe te schrijven aan setmelanotide, aangezien historische gegevens van voor de behandeling met setmelanotide beschikbaar was, continue gewichtstoename laten zien ondanks enorme inspanning met leefstijlinterventies. Klinische experts en de medische literatuur laten zien dat geen noemenswaardig effect van GLI+ op het gewicht in de betreffende populatie mogelijk is, omdat het de oorzaak van deze aandoening, namelijk de hyperfagie door de verstoorde MC4R-pathway, niet vermindert. Dit in tegenstelling tot setmelanotide, dat een duidelijk werkingsmechanisme heeft dat direct aangrijpt op de aangedane MC4R-pathway en daarmee de hyperfagie. Omkering van de gewichtsreductie in de placebogecontroleerde withdrawal fase bevestigt dit werkingsmechanisme en het directe effect van setmelanotide op het gewicht. Daarnaast is het aannemelijk dat dit werkingsmechanisme in de populatie <12 jaar vergelijkbaar is met de volwassen populatie, aangezien het genetische defect op vroege leeftijd resulteert in een verstoring van het MC4R-pathway en ontwikkeling van hyperfagie. De CHMP concludeerde ook dat over het algemeen veiligheid en effectiviteit in de jongere populatie (6 tot 17 jaar), vergelijkbaar is met volwassen patiënten.

Om gepast gebruik van setmelanotide te realiseren en om rekening te houden met de bovengenoemde onzekerheden, hebben klinische experts van het expertisecentrum CGG start- en stopcriteria voorgesteld. Met name het stop criterium is van groot belang. Het stopcriterium geeft aan dat er gestopt dient te worden als na 6 maanden gebruik het gewicht voor kinderen in de groei niet is gestabiliseerd en voor uitgegroeide adolescenten en volwassenen niet met minstens 5% is afgenomen. Hiermee wordt voorkomen dat het gebruik van setmelanotide wordt voortgezet, ondanks een gering of afwezig effect op gewichtsreductie.

Het absolute aantal ernstig ongunstige effecten ten opzichte van placebo is niet verhoogd. De meest voorkomende ongunstige effecten zijn pigmentvlekken en reacties op de injectieplaats. Daarnaast zijn meldingen van depressie en suïcidale gedachten in de POMC- en LEPR-studie. Het is niet bekend of deze ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de behandeling met setmelanotide of inherent zijn aan de aandoening zelf. De symptomen van de aandoening hebben immers een groot invloed op de kwaliteit van leven. Patiënten moeten daarom tijdens elk medisch bezoek gecontroleerd worden op depressieve of suïcidale klachten.

Alles tezamen genomen wordt geconcludeerd dat het effect van setmelanotide op het gewichtsverlies, rekening houdend met de bovengenoemde onzekerheden, statistisch significant en waarschijnlijk klinisch relevant is voor de Nederlandse populatie van POMC- en LEPR-deficiënte patiënten. Deze populatie is volgens klinische experts en de medische literatuur een therapieresistente populatie voor de huidige behandeling. Op basis van het bovenstaande is te concluderen dat een klinisch relevant gewichtsverlies in de geïndiceerde populatie onwaarschijnlijk is

zonder gerichte farmacotherapeutische behandeling.

4.2

Eindconclusie

Setmelanotide voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als aanvulling op een intensieve gecombineerde leefstijlinterventie (GLI+) bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar met genetisch bevestigde POMC of LEPR deficiëntie. Het Zorginstituut concludeert dat het geneesmiddel een meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke zorg.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies
Niet van toepassing

5.2 Nieuw advies
Eerste keus in de behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen is een (intensieve) gecombineerde leefstijlinterventie (GLI; bestaande uit gezonde voeding, verhogen lichaamsactiviteit en eventueel psychologische begeleiding). Volgens de Zorgstandaard Obesitas van het Partnerschap Obesitas Nederland kan bij onvoldoende effect van GLI, farmacotherapie ter ondersteuning van GLI bij specifieke groepen volwassenen worden toegepast in de tweedelijnszorg. Volwassenen met morbide obesitas komen onder bepaalde voorwaarden in aanmerking voor bariatrische chirurgie. Volgens de richtlijn Behandeling van Kinderen met Obesitas van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) kan bij onvoldoende effect van GLI bij kinderen, een EMA-goedgekeurd geneesmiddel als aanvulling op GLI overwogen worden.

Setmelanotide is nog niet opgenomen in de huidige Nederlandse behandelrichtlijnen voor obesitas. In combinatie met intensieve gecombineerde leefstijlinterventie (GLI+) kan het middel worden toegepast bij patiënten van 6 jaar en ouder met een bevestigde 'loss-of-function' biallelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie) en leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie). Toevoeging van setmelanotide aan GLI+ kan het lichaamsgewicht klinisch relevant verlagen (10%). De behandeling dient na 6 maanden te worden gestaakt wanneer het aanvankelijke gewicht voor kinderen in de groei niet is gestabiliseerd en voor uitgegroeide adolescenten en volwassenen niet met minstens 5% is afgenomen.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in december 2021 met de volgende zoektermen:

- PubMed:
 - Setmelanotide:
 - (setmelanotide OR imcivree OR RM-493) AND (Obesity AND (pro-opiomelanocortin OR POMC) OR (Leptin Receptor OR LEPR))
- Cochrane: setmelanotide AND POMC OR LEPR

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Clément K, 2020	Multicenter, openlabel, enkelarmige fase III studie met gerandomiseerd, placebogecontroleerd withdrawal fase. Follow-up duur: 52 weken	N=15 (FAS-populatie) omvat alle patiënten die minimaal 1 dosis setmelanotide heeft gekregen, waaronder 10 pivotale patiënten en 5 supplementaire patiënten (waarvan 4 analyseerbaar) N=13 (DUS-populatie) omvat patiënten die na de titratiefase en open-label fase met de therapeutische dosering 5% of 5 kg (indien baseline gewicht <100 kg) bereikten en de resterende studie mochten vervolgen. Dit zijn 9 pivotale patiënten en 4 supplementaire patiënten.	Patiënten ≥6 jaar, met genetisch bevestigde loss-of-function bi-allelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC, waaronder PCSK1), BMI ≥30 kg/m ² voor volwassenen en BMI ≥95 ^{ste} percentiel voor de leeftijd voor kinderen. Patiënten met matig ernstige tot ernstige depressie of suïcidaal gedrag werden geëxcludeerd.	Interventie: setmelanotide Geen vergelijkende behandeling	Primair eindpunt: percentage patiënten met minimaal 10% gewichtsafname gemeten in de FAS-populatie Secundair eindpunten: Gemiddelde gewichtsafname (%) gemeten in de DUS-populatie.	Selection bias: 13 van de 15 patiënten geïncludeerd in de analyse naar de gemiddelde gewichtsafname. Sponsor was niet geblindeerd voor de randomisatie volgorde in de withdrawal fase waarin patiënten gerandomiseerd werden naar setmelanotide en placebobehandeling. Behandelaren waren we geblindeerd. Twee van de vier supplementaire patiënten hadden ten tijde van de data cutoff nog geen 52 weken behandeling voltooid (follow-up duur onbekend). Gegevens zijn geïmputeerd middels lineaire regressie.

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Clément K, 2020	<p>Multicenter, openlabel, enkelarmige fase III studie met gerandomiseerd, placebogecontroleerd withdrawal fase.</p> <p>Follow-up duur: 52 weken</p>	<p>N=15 (FAS-populatie) omvat alle patiënten die minimaal 1 dosis setmelanotide heeft gekregen, waaronder 11 pivotale patiënten en 4 supplementaire patiënten.</p> <p>N=10 (DUS-populatie) omvat patiënten die na de titratiefase en open-label fase met de therapeutische dosering 5% of 5 kg (indien baseline gewicht <100 kg) bereikten en de resterende studie mochten vervolgen. Dit zijn 7 pivotale patiënten en 3 supplementaire patiënten.</p>	<p>Patiënten ≥6 jaar, met genetisch bevestigde loss-of-function bi-allelische leptinereceptor deficiëntie (LEPR), BMI≥30 kg/m² voor volwassenen en BMI≥95^{ste} percentiel voor de leeftijd voor kinderen. Patiënten met matig ernstige tot ernstige depressie of suïcidaal gedrag werden geëxcludeerd.</p>	<p>Interventie: setmelanotide</p> <p>Geen vergelijkende behandeling</p>	<p>Primair eindpunt: percentage patiënten met minimaal 10% gewichtsafname gemeten in de FAS-populatie</p> <p>Secundair eindpunten: Gemiddelde gewichtsafname (%) en kwaliteit van leven data gemeten in de DUS-populatie</p>	<p>Selection bias: 10 van de 15 patiënten geïnccludeerd in de analyse naar de gemiddelde gewichtsafname. Dit zijn de patiënten die in de openlabel fase respondeerden.</p> <p>Sponsor was niet geblindeerd voor de randomisatie volgorde in de withdrawal fase waarin patiënten gerandomiseerd werden naar setmelanotide en placebobehandeling. Behandelaren waren we geblindeerd.</p> <p>Drie van de vier supplementaire patiënten hadden ten tijde van de data cutoff nog geen 52 weken behandeling voltooid (follow-up duur onbekend). Gegevens zijn geïmputeerd middels lineaire regressie.</p>

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Kühlen P, 2022	<p>Multicenter, openlabel, enkelarmige fase III studie met gerandomiseerd, placebogecontroleerd withdrawal fase.</p> <p>Follow-up duur: 52 weken</p>	<p>N=30 (FAS-populatie) omvat alle patiënten die minimaal 1 dosis setmelanotide heeft gekregen, waaronder 21 pivotale patiënten en 9 supplementaire patiënten.</p> <p>N=11 (DUS-populatie) omvat patiënten die na de titratiefase en open-label fase met de therapeutische dosering 5% of 5 kg (indien baseline gewicht <100 kg) bereikten en de resterende studie mochten vervolgen. Van deze patiënten zijn de kwaliteit van leven gegevens bekend na 52 weken follow-up in beide de POMC- en LEPR-studies samengenomen.</p>	<p>Patiënten ≥6 jaar, met genetisch bevestigde loss-of-function bi-allelische LEPR- en POMC/PCSK1-deficiëntie, BMI ≥30 kg/m² voor volwassenen en BMI ≥95^{ste} percentiel voor de leeftijd voor kinderen. Patiënten met matig ernstige tot ernstige depressie of suïcidaal gedrag werden geëxcludeerd.</p>	<p>Interventie: setmelanotide</p> <p>Geen vergelijkende behandeling</p>	<p>Kwaliteit van leven data werd verzameld middels de IWQOL-Lite (voor volwassenen) en de PedsQL (voor kinderen en adolescenten)</p>	<p>Kwaliteit van leven data enkel beschikbaar voor de patiënten die minimaal 5% (of 5 kg indien baseline gewicht <100 kg) gewichtsverlies hebben bereikt en de resterende trial hebben vervolgd (responders). Het is niet duidelijk of deze resultaten extrapol eerbaar zijn naar de gehele populatie.</p> <p>Attrition bias: 13 van de 30 POMC- en LEPR-deficiënte patiënten geïnccludeerd in de KvL analyse, waarvan 11 patiënten complete KvL uitkomsten hebben.</p> <p>De groep bestaat uit volwassenen, adolescenten en kinderen waarvoor elk een ander KvL meetinstrument is gebruikt (respectievelijk IWQOL-Lite, PedsQL teen report (13-17 jaar) en PedsQL young child (6-7 jaar) or child report (8-12 jaar)) en andere klinische relevantiegrenzen kent.</p>

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Clément K, 2018	Fase II studie
Kanti V, 2021	Fase II studie naar de MC4R-agonist geïnduceerde huid en haar pigmentatie (als bijwerking)

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2021	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) setmelanotide ^[1]
EMA / CBG	2021	European Public Assessment Report (EPAR) setmelanotide ^[2]
PON	2010	Zorgstandaard Obesitas ^[3]

Bijlage 5: Baseline tabel

RM-493-012 (POMC/PCSK1-deficiëntie)				RM-493-015 (LEPR-deficiëntie)			
	Pivotaal cohort	Supplementair cohort	Totaal		Pivotaal cohort	Supplementair cohort	Totaal
Patiënten (N)	10	5	15	Patiënten (N)	11	4	15
Gemiddelde leeftijd (SD)	18,4 (6,2)	18,4 (6,2)	17,2 (7,0)	Gemiddelde leeftijd (SD)	23,7 (8,4)	16 (6,8)	21,7 (8,5)
Mediaan (Q1-Q3)	16,5 (15-22)	16,5 (10-17)	16,0 (11-22)	Mediaan (Q1-Q3)	23 (15-31)	16,5 (10,5-21,5)	23 (13-25)
Leeftijdscategorie				Leeftijdscategorie			
<12 jaar, n (%)	2 (20)	3 (60)	5 (33,3%) ^a	<12 jaar, n (%)	0	1 (25)	1 (6,7)
≥12 jaar, n (%)	8 (80)	8 (80)	10 (66,7)	≥12 jaar, n (%)	11 (100)	3 (75)	14 (93)
Geslacht				Geslacht			
Man, n (%)	5 (50)	4 (80)	9 (60)	Man, n (%)	3 (27)	3 (75)	6 (40)
Vrouw, n (%)	5 (50)	1 (20)	6 (40)	Vrouw, n (%)	8 (73)	1 (25)	9 (60)
Gen type							
POMC, n (%)	9 (90)	4 (80)	13 (86,7)				
PCSK1, n (%)	1 (10)	1 (10)	2 (13,3)				
Gewicht				Gewicht			
Gemiddeld (SD)	118,7 (37,5)	96,4 (30,1)	111,3 (35,8)	Gemiddeld (SD)	133,3 (26)	130,3 (70,3)	132,5 (39,3)
Mediaan (Q1-Q3)	115,0 (106,3-139,1)	100,5 (83,7-104,0)	114,4 (83,7-138,0)	Mediaan (Q1-Q3)	132,3 (115,5-153,4)	133,9 (76,6-183,9)	132,3 (108,6-159,3)
BMI (kg/m ²)				BMI (kg/m ²)			
Gemiddeld (SD)	40,4 (9,1)	36,7 (6,3)	39,2 (8,2)	Gemiddeld (SD)	48,2 (10,5)	52,1 (20,3)	49,2 (13,0)
Mediaan (Q1-Q3)	41,0 (33,8-49,1)	36,9 (34,4-42,1)	39,4 (33,8-43,7)	Mediaan (Q1-Q3)	46,6 (38,5-60,2)	55,2 (35,2-68,9)	46,6 (38,5-61,8)
Tailleomtrek (cm; SD)				Tailleomtrek (cm)			
Gemiddeld (SD)	121,8 (19,0)	110,7 (17,4)	118,1 (18,6)	Gemiddeld (SD)	129,5 (18,4)	125,8 (39,7)	128,5 (24,2)
Mediaan (Q1-Q3)	122,5 (112-128)	109,3 (103-122)	121 (104-128)	Mediaan (Q1-Q3)	133 (112-149)	124,8 (99,3-152,4)	129,5 (112-149)
a. 1 van de 5 kinderen had ten tijde van de data cutoff point niet genoeg meetpunten verzameld om gegevens te imputeren, Hierom is in de analyse uitgegaan van in totaal 4 patiënten jonger dan 12 jaar							

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	RM-493-012 studie (POMC/PCSK1)	RM-493-015 (LEPR)
Where there clear criteria for inclusion in the case series?	Ja	Ja
Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	Ja, alle geïnccludeerde patiënten hadden genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische POMC/PCSK1 deficiëntie	Ja, alle geïnccludeerde patiënten hadden genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische LEPR deficiëntie
Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Ja, genetische test	Ja, genetische test
Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Ja, tussen februari 2017 en september 2018	Ja, tussen februari 2017 en september 2018
Did the case series have complete inclusion of participants?	Ja	Ja
Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Ja	Ja
Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Ja, comorbiditeiten en comedatie omschreven ^a	Ja, comorbiditeiten en comedatie omschreven ^a
Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported	Ja, maar de uitkomstmaat percentage gewichtsverlies werd niet beschreven voor de gehele populatie. Enkel voor de DUS-populatie die minimaal 5% gewichtsverlies heeft bereikt na de openlabel titratiefase. ^b	Ja, maar de uitkomstmaat percentage gewichtsverlies werd niet beschreven voor de gehele populatie. Enkel voor de DUS-populatie die minimaal 5% gewichtsverlies heeft bereikt na de openlabel titratiefase. ^c
Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	Ja	Ja
Was statistical analysis appropriate?	Ja, het primair eindpunt was het percentage patiënten met minimaal 10% gewichtsreductie op week 52 ten opzichte van baseline en werd geanalyseerd met de <i>exact binomial</i> test. Een minimale steekproefgrootte van 10 patiënten was vereist om een statistisch significant effect te bereiken met 94% power en een alfa van 0,05 en een eenzijdige alfa van 0,02. Een succesvolle behandeling werd gedefinieerd als 50% van de patiënten die minimaal 10% gewichtsreductie bereiken. ^{d,e}	
<i>a. Patiënten waren toegestaan gelijktijdig medicatie te gebruiken voor andere co-morbiditeiten. Dit konden ook geneesmiddelen zijn die mogelijk invloed konden hebben op het</i>		

gewicht en daarmee op de primaire en secundaire eindpunten. Het is niet bekend hoe lang deze geneesmiddelen gebruikt werden voor de introductie van setmelanotide en of ze gedurende de periode waarin setmelanotide gegeven werden in stand werden gehouden.

- b. Twee van de vier supplementaire patiënten hadden nog geen volledige follow-up van 53 weken; voor deze patiënten werden gegevens geïmputeerd middels lineaire regressie.**
 - c. Drie van de vier supplementaire patiënten hadden nog geen volledige follow-up van 53 weken; voor deze patiënten werden gegevens geïmputeerd middels lineaire regressie.**
 - d. Bij missende data van het primair of secundair eindpunt werd de data geïmputeerd met een lineaire model, tenzij onvoldoende data punten beschikbaar waren. In dat geval werd een longitudinaal mixed model gebruikt voor de analyse mits de missende gegevens niet gerelateerd waren aan de behandeling zelf. Als de ontbrekende data betrekking had op de behandeling, dan werd een 1 jaar gewichtsverschil van 0 kg geïmputeerd.**
 - e. Supplementaire patiënten met minder dan 3 maanden aan gegevens beschikbaar werden niet meegenomen in de analyse.**
-

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking setmelanotide als aanvulling op een gecombineerd leefstijlinterventie bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar met genetisch bevestigde POMC/PCSK1-deficiëntie: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	PRE-aantal patiënten	POST-aantal patiënten	Relatief (90% CI)	Absoluut (90% CI)		

Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (niet gemeten) – Surrogaat uitkomstmaat: percentage patiënten met minimaal 10% gewichtsafname (default MCID 0,75-1,25) (follow up: 52 weken)

1	Observationeel onderzoek	Ernstig ^a	Niet ernstig	Ernstig ^b	Niet ernstig	Niet gevonden	14 ^c	12 ^d	-	12/14 (85,7% (61,5 tot 97,4))	Laag ⊕⊕○○	CRUCIAAL
---	--------------------------	----------------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	-----------------	-----------------	---	----------------------------------	--------------	----------


Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (niet gemeten) – Surrogaat uitkomstmaat: percentage gewichtsverlies ten opzichte van baseline (MCID ≥ 10%) (follow up: 52 weken)

1	Observationeel onderzoek	Ernstig ^a	Niet ernstig	Ernstig ^b	Niet ernstig	Niet gevonden	14 ^c	13 ^d	Gemiddeld 25,7% lager (22,9 tot 28,4% lager) ^f	12 van de 13 patiënten heeft een gewichtsverlies van ≥10% bereikt	Laag ⊕⊕○○	CRUCIAAL
---	--------------------------	----------------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	-----------------	-----------------	---	---	--------------	----------


Ernstige ongunstige effecten (interventie gerelateerd) (default MCID 0,75-1,25)

14	Observationele studies en RCT	Niet ernstig	Niet ernstig	Ernstig ^a	Ernstig ^b	Niet gevonden	2/476 (patiënten met minimaal 1 setmelanotide toediening)	1/110 (placebo)	RR 0,46 (95%-BI: 0,042-5,05) ^e	5 minder per 1000 (van 9 minder tot 37 meer)	Laag ⊕⊕○○	CRUCIAAL
----	-------------------------------	--------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	---	-----------------	---	--	--------------	----------

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (default MCID 0,75-1,25)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	PRE-aantal patiënten	POST-aantal patiënten	Relatief (90% CI)	Absoluut (90% CI)		
14	Observationele studies en RCT	Niet ernstig	Niet ernstig	Ernstig ^a	Ernstig ^b	Niet gevonden	50/476 (patiënten met minimaal 1 setmelanotide toediening)	5/110 (placebo)	RR 2,31 (95%-BI: 0,94-5,66) ^c	60 meer per 1000 (van 3 minder tot 212 meer)	Laag 	CRUCIAAL

Kwaliteit van leven (follow up: 52 weken) voor POMC- en LEPR populatie samengenomen

1	Observationeel onderzoek	Zeer ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	Er was een klinisch relevante verbetering op de IQWOL-Lite en PedsQL scores in 5 vd. 7 volwassenen, 1 vd 2 kinderen en 2 vd 4 adolescenten in de DUS-populaties van de POMC- en LEPR studies.		Zeer laag 	CRUCIAAL
---	--------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	---	--	--	----------

- Het betreft een pre-post analyse van een enkelarmige studie. Hierdoor bestaat er een ernstig risico op bias (afgevaarderd met een niveau). Het risico op bias wordt ondanks deze studieopzet niet als zeer ernstig beschouwd; binnen dit indicatiegebied is er rationale dat zonder behandeling geen gewichtsafname te verwachten valt en in de placebo-gecontroleerde withdrawel fase is een duidelijke omkering van het effect op het gewicht te zien.
- Afgevaarderd met een niveau voor indirect bewijs omdat 10% gewichtsafname een surrogaatuitkomst is voor de harde uitkomstmaten morbiditeit en mortaliteit waarbij het onzeker is of zich dit kan vertalen in een klinisch relevant effect op morbiditeit en mortaliteit. Er is niet afgevaarderd met een extra niveau voor indirect bewijs voor het feit dat setmelanotide niet in combinatie met GLI+ is onderzocht omdat historische gegevens aantonen dat toepassing van GLI+ zeer beperkte invloed heeft op het gewicht en waarschijnlijk niet leidt tot (blijvende) gewichtsreductie.
- Dit omvat de *Full-analysis-set* populatie dat bestaat uit 10 patiënten uit de pivotale groep en 4 supplementaire patiënten.
- Dit omvat de volledige pivotale populatie bestaande uit 10 patiënten en 4 analyseerbare patiënten uit de supplementaire populatie. Patiënten van de supplementaire groep werden als analysebaar beschouwd als ze minimaal drie-maanden follow-up hadden. De resultaten werden geïmputeerd door middel van lineaire regressie voor 2 patiënten die geen follow-up hebben van 52 weken.
- Dit omvat de *Designated Use Set* populatie: dit zijn de patiënten die na de titratie fase en open-label fase met de therapeutische dosering een gewichtsverlies van minimaal 5% of 5 kg hebben bereikt en de resterende trial mochten vervolgen. In de pivotale groep waren dat er 9/10 en in de supplementaire groep waren dat er 4/4 analyseerbare patiënten.
- Enkelarmige voor-na studie waarbij de patiënt zijn eigen controle is. Het verschil in gewicht is gemeten na 52 weken follow-up ten opzichte van de meting bij baseline.
- Door de zeer kleine populatie van de RM-493-012 studie is de incidentie interventie gerelateerd ernstige ongunstige effecten van de volledige veiligheidspopulatie dat is blootgesteld aan minimaal 1 dosis setmelanotide in andere setmelanotide-studies genomen. Dit zijn patiënten met POMC/PCSK1/LEPR-deficiëntie, andere vormen van genetische obesitas en "gezonde" obesitas. Het is onbekend hoe de laatst genoemde twee populaties zich verhouden tot de POMC/PCSK1-deficiënte populatie. Hierom is afgevaarderd met 1 niveau voor indirect bewijs.
- Afgevaarderd met 1 niveau voor onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval de default grenswaarde overschrijdt.
- Berekend door het Zorginstituut aan de hand van de gepubliceerde proporties
- Het betreft een pre-post analyse van een enkelarmige studie. Hierdoor bestaat er een ernstig risico op bias (afgevaarderd met twee niveaus). Vanwege onderstaande redenen is er met een additioneel niveau afgevaarderd voor risico op bias:
 - Attrition bias: er is sprake van veel missende data aangezien de KvL enkel gemeten is in de DUS-populatie. In de LEPR- en POMC-trial waren dat respectievelijk 7 van de 11 en 9 van de 10 pivotale patiënten. De supplementaire patiënten zijn niet meegenomen in de analyse. Tevens ontbrak na de follow-up periode van 52 weken de KvL scores van 1 volwassene en 1 adolescentie patiënt. Uiteindelijk beslaat de KvL gegevens maar 37% van de gehele populatie (11 van de 30 patiënten (21 pivotaal en 9 supplementair)).
 - De verdeling van de DUS-populatie in nog kleinere subgroepen van volwassenen, adolescenten en kinderen waarvoor de KvL gemeten wordt op verschillende KvL-schalen kan leiden tot grote onzekerheid.
 - Het meten van de KvL gegevens in de DUS-populatie (responders) kan mogelijk het effect van setmelanotide op de KvL overschatten, aangezien het enkel gemeten wordt in een populatie wat goed reageert op setmelanotide.

Indirecte vergelijking setmelanotide als aanvulling op een gecombineerd leefstijlinterventie bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar met genetisch bevestigde LEPR-deficiëntie: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	PRE-aantal patiënten	POST-aantal patiënten	Relatief (90% CI)	Absoluut (90% CI)		

Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (niet gemeten) – Surrogaat uitkomstmaat: patiënten met minimaal 10% gewichtsafname (default MCID 0,75-1,25) (follow up: 52 weken)

1	Observationeel onderzoek	Ernstig ^a	Niet ernstig	Ernstig ^b	Niet ernstig	Niet gevonden	15 ^c	15 ^d	-	9/15 (60%) (36,0 tot 80,1)	Laag ⊕⊕○○	CRUCIAAL
---	--------------------------	----------------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	-----------------	-----------------	---	-------------------------------	--------------	----------

Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (niet gemeten) – Surrogaat uitkomstmaat: percentage gewichtsverlies ten opzichte van baseline (MCID >10%) (follow up: 52 weken)

1	Observationeel onderzoek	Zeer ernstig ^a	Niet ernstig	Ernstig ^b	Niet ernstig	Niet gevonden	15 ^c	10 ^e	Gemiddeld 12,7% lager (10,2 tot 15,3 lager)	7 van de 10 patiënten heeft een gewichtsverlies van ≥10% bereikt	Laag ⊕⊕○○	CRUCIAAL
---	--------------------------	---------------------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	-----------------	-----------------	---	--	--------------	----------

Ernstige ongunstige effecten (interventie gerelateerd graad 3-4) (follow up: 52 weken)

14	Observationele studies en RCT	Niet ernstig	Niet ernstig	Ernstig ^f	Ernstig ^g	Niet gevonden	2/ 476	1/110 (placebo)	RR 0,46 (0,042-5,05) ⁱ	5 minder per 1000 (van 9 minder tot 37 meer)	Laag ⊕⊕○○	CRUCIAAL
----	-------------------------------	--------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	--------	-----------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (default MCID 0,75-1,25)

14	Observationele studies en RCT	Niet ernstig	Niet ernstig	Ernstig ^g	Ernstig ^h	Niet gevonden	50/476 (patiënten met minimaal 1 setmelanotide toediening)	5/110 (placebo)	RR 2,31 (95%-BI: 0,94-5,66) ⁱ	60 meer per 1000 (van 3 minder tot 212 meer)	Laag ⊕⊕○○	CRUCIAAL
----	-------------------------------	--------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	--	-----------------	--	--	--------------	----------

Kwaliteit van leven (follow up: 52 weken) voor POMC- en LEPR populatie samen genomen

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	PRE-aantal patiënten	POST-aantal patiënten	Relatief (90% CI)	Absoluut (90% CI)		
1	Observationeel onderzoek	Zeer ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	Er was een klinisch relevante verbetering op de IQWOL-Lite en PedsQL scores in 5 vd. 7 volwassenen, 1 vd 2 kinderen en 2 vd 4 adolescenten in de DUS-populaties van de POMC- en LEPR studies.				Zeer laag ⊕○○○	CRUCIAAL

- Het betreft een pre-post analyse van een enkelarmige studie. Hierdoor bestaat er een ernstig risico op bias (afgevaarderd met een niveau). Het risico op bias wordt ondanks deze studieopzet niet als zeer ernstig beschouwd; binnen dit indicatiegebied is er rationale dat zonder behandeling geen gewichtsafname te verwachten valt en in de placebo-gecontroleerde withdrawel fase is een duidelijke omkering van het effect op het gewicht te zien.
- Afgevaarderd met een niveau voor indirect bewijs omdat 10% gewichtsafname een surrogaatuitkomst is voor de harde uitkomstmaten morbiditeit en mortaliteit waarbij het onzeker is of zich dit kan vertalen in een klinisch relevant effect op morbiditeit en mortaliteit. Er is niet afgevaarderd met een extra niveau voor indirect bewijs voor het feit dat setmelanotide niet in combinatie met GLI+ is onderzocht omdat historische gegevens aantonen dat toepassing van GLI+ zeer beperkte invloed heeft op het gewicht en waarschijnlijk niet leidt tot (blijvende) gewichtsreductie.
- Dit omvat de *Full-analysis-set* populatie dat bestaat uit 11 patiënten uit de pivotale groep en 4 supplementaire patiënten.
- Dit omvat de volledige pivotale populatie bestaande uit 11 patiënten en 4 analyseerbare patiënten uit de supplementaire populatie. Patiënten van de supplementaire groep werden als analyseerbaar beschouwd als ze minimaal drie maanden follow-up hadden. De resultaten werden geïmputeerd door middel van lineaire regressie voor patiënten die geen follow-up hebben van 52 weken.
- Dit omvat de *Designated-Use-Set* populatie: dit zijn de patiënten die na de titratie fase en open-label fase met de therapeutische dosering een gewichtsverlies van minimaal 5% of 5 kg hebben bereikt en de resterende trial mochten vervolgen. In de pivotale groep waren dat 7 vd 11 patiënten en in de supplementaire groep waren dat 3 vd 4 patiënten.
- Door de zeer kleine populatie van de RM-493-012 studie is de incidentie interventie gerelateerd ernstige ongunstige effecten van de volledige veiligheidspopulatie dat is blootgesteld aan minimaal 1 dosis setmelanotide in andere setmelanotide-studies. Dit zijn patiënten met POMC/PCSK1/LEPR-deficiëntie, andere vormen van genetische obesitas en "gezonde" obesitas. Het is onbekend hoe de laatst genoemde twee populaties zich verhouden tot de POMC/PCSK1-deficiënte populatie. Hierom is afgevaarderd met 1 niveau voor indirect bewijs.
- Afgevaarderd met 1 level niveau onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval de default grenswaarde overschrijdt.
- Berekend door het Zorginstituut aan de hand van de gepubliceerde proporties
- Het betreft een pre-post analyse van een enkelarmige studie. Hierdoor bestaat er een ernstig risico op bias (afgevaarderd met twee niveaus). Vanwege onderstaande redenen is er met een additioneel niveau afgevaarderd voor risico op bias:
 - Er is sprake van veel missende data aangezien de KvL enkel gemeten is in de DUS-populatie. In de LEPR- en POMC-trial waren dat respectievelijk 7 van de 11 en 9 van de 10 pivotale patiënten. De supplementaire patiënten zijn niet meegenomen in de analyse. Tevens ontbrak na de follow-up periode van 52 weken de KvL scores van 1 volwassene en 1 adolescente patiënt. Uiteindelijk beslaat de KvL gegevens maar 37% van de gehele populatie (11 van de 30 patiënten (21 pivotaal en 9 supplementair)).
 - De verdeling van de DUS-populatie in nog kleinere subgroepen van volwassenen, adolescenten en kinderen waarvoor de KvL gemeten wordt op andere KvL-schalen kan leiden tot grote onzekerheid.
 - Het meten van de KvL gegevens in de DUS-populatie (responders) kan mogelijk het effect van setmelanotide op de KvL overschatten, aangezien het enkel gemeten wordt in een populatie wat goed reageert op setmelanotide.

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) Setmelanotide (Imcivree®). 2021
2. EMA. European public assessment report (EPAR) setmelanotide (Imcivree®). 2021
3. Partnerschap Overgewicht Nederland. Zorgstandaard obesitas. 25 nov 2010
4. World Health Organization. Obesity and overweight. [Online]. Geraadpleegd op 23 dec 2021. Beschikbaar via: Obesity and overweight (who.int)
5. Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-richtlijnen – obesitas. Oktober 2010.
6. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71-82.
7. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med*. 2016;375(3):240-6
8. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn behandeling van Kinderen met Obesitas. April 2020.
9. College voor Zorgverzekeringen. Rapport Preventie bij overgewicht en obesitas: de gecombineerde leefstijlinterventie. 2009
10. Trier C, Hollensted M, Schnurr TM, et al. Obesity treatment effect in Danish children and adolescents carrying Melanocortin-4 Receptor mutations. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(1):66-76.
11. Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, Van der Ploeg L, Wolters B, Poitou C, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med*. 2018;24(5):551-5
12. EMA. Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. 2016.
13. College voor Zorgverzekeringen. Rapport Preventie bij overgewicht en obesitas: de gecombineerde leefstijlinterventie. 2009.
14. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, et al. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res* 2001; 9: 102-11.
15. Crosby RD, Kolotkin RL and Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 395-407.
16. Warkentin LM, Majumdar SR, Johnson JA, et al. Weight loss required by the 30 severely obese to achieve clinically important differences in health-related quality of life: two-year prospective cohort study. *BMC medicine* 2014; 12: 175-.
17. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3(6):329-41.
18. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12):960-70
19. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2):187-194.
20. Kühnen P, Wabitsch M, von Schnurbein J, et al. Quality of life outcomes in two phase 3 trials of setmelanotide in patients with obesity due to LEPR or POMC deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):38. Published 2022 Feb 5
21. Wabitsch M, Fehnel S, Mallya UG, et al. Understanding the Patient Experience of

Hunger and Improved Quality of Life with Setmelanotide Treatment in POMC and LEPR Deficiencies. *Adv Ther.* 2022;39(4):1772-1783.



Budget impact analyse van setmelanotide (Imcivree®) voor de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde POMC-deficiëntie, waaronder PCSK1-deficiëntie, of LEPR-deficiëntie bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder.

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum	14 maart 2022
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021041491
Volgnummer	2021042048
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris WAR-CG AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. A.H. Huisman
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—11
3	Budgetimpactanalyse—13
4	Conclusie—15
5	Referenties—17

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als setmelanotide (Imcivree®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

Setmelanotide (Imcivree®) is geregistreerd voor 'de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie), waaronder PCSK1-deficiëntie, of biallelische leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie) bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder'.^[1]

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

Patiënten met deze zeldzame genetische afwijkingen worden behandeld in twee expertisecentra: het Sophia Kinderziekenhuis en het Erasmus MC. De patiënten met POMC- en LEPR-deficiëntie hebben volgens klinische experts een (zeer) groot gewichtsgelateerd gezondheidsrisico. Voor de aandoening is geen specifieke richtlijn. Om dit gezondheidsrisico te verkleinen worden patiënten met deze aandoening op dit moment behandeld volgens de Richtlijn Behandeling van Kinderen met Obesitas van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (voor kinderen)^[2] en de Zorgstandaard Obesitas van Partnerschap Overgewicht Nederland (voor volwassenen) ^[3].

In het kort komt de huidige behandeling neer op intensieve gecombineerde leefstijlinterventie met als doel om de energie-inname te verminderen en de lichamelijke activiteit te verhogen.

De voorgestelde plaats in de behandeling met setmelanotide is naast alle huidige zorg. Behandeling met setmelanotide dient gecombineerd te worden met intensieve gecombineerde leefstijlinterventie, uitgevoerd door een multidisciplinair team van de expertisecentra in Rotterdam.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

LEPR-deficiëntie

Wereldwijd zijn in de medische literatuur ongeveer 88 gevallen van LEPR-deficiëntie gemeld, waarvan 21 Europese. ^[4] Prevalentieschatting op basis van populatiegenetica zoals beschreven in hetzelfde artikel resulteert in 998 patiënten in Europa, wat overeenkomt met een prevalentie van 1,34 per 1 miljoen mensen (95% BI: 0,95-1,72). De studie suggereert dat LEPR-deficiëntie dus vaker voorkomt in Europa (n = 998 voorspelde patiënten) vergeleken met de bekende gevallen (n = 21 patiënten), wat suggereert dat LEPR-deficiëntie ondergediagnosticeerd is. Een belangrijke oorzaak hiervoor kan het ontbreken van toegang tot genetische testen zijn. Een prevalentie van 1,34 per 1 miljoen mensen zou overeenkomen met 23-24 patiënten in Nederland (per 13 augustus 2021, aantal Nederlanders 17.522.000, CBS.nl). Uit een Nederlandse studie in 2018 waarbij patiënten (n=1230) met obesitas werden gescreend op genetische oorzaken van obesitas werden 2 patiënten gediagnosticeerd die binnen de geregistreerde indicatie van setmelanotide behandeld zouden kunnen worden. Op dit moment zijn er sinds 2014 in Nederland 7 patiënten (1 volwassene en 6 kinderen) met een homozygote/samengestelde heterozygote LEPR-mutatie geïdentificeerd volgens Dr. van Haelst, klinisch geneticus van de afdeling Klinische Genetica van het Amsterdam UMC en prof. dr. van den Akker, kinderendocrinoloog bij de afdeling Kinderendocrinologie van het Erasmus UMC. Van deze 7 patiënten zijn 2 patiënten jonger dan 6 jaar, 1 patiënt is 2 jaar oud en zal dus de komende 3 jaar niet in aanmerking komen voor setmelanotide. Daarnaast is 1 patiënt 5 jaar oud, welke deelneemt aan een klinische trial met setmelanotide en zal om deze reden vooralsnog geen aanspraak maken op setmelanotide binnen het GVS. Er zijn op dit moment dus 5 patiënten die nu gediagnosticeerd zijn en in aanmerking komen voor setmelanotide. Daarnaast is het mogelijk dat door introductie van setmelanotide meer aandacht komt voor deze zeldzame diagnoses en meer patiënten voor setmelanotide in aanmerking zullen komen. Volgens bovengenoemde experts is te verwachten dat er 3 jaar na opname van setmelanotide in het basispakket sprake zal zijn van een maximale prevalentie in Nederland van 11 patiënten gediagnosticeerd met LEPR deficiëntie. De budgetimpactanalyse gaat uit van 5 patiënten in jaar 1, 7 in jaar 2 en 11 in jaar 3 na introductie.

POMC-deficiëntie

In de wereldwijde medische literatuur zijn ongeveer 50 gevallen van POMC-deficiëntie gemeld. ^[5] Er zijn geen gegevens over de prevalentie van gediagnosticeerde en niet-gediagnosticeerde patiënten met POMC-deficiëntie. Op dit moment zijn er in Nederland volgens dr. van Haelst en prof. dr. van den Akker geen patiënten met een homozygote of compound heterozygote POMC-mutatie geïdentificeerd. De genoemde deskundigen verwachten dat er 3 jaar na opname van setmelanotide in het basispakket sprake zal zijn van een maximaal 1 patiënt gediagnosticeerd met POMC-deficiëntie in Nederland.

PCSK1-deficiëntie

Tot dusver zijn wereldwijd minder dan 50 gevallen van PCSK1-deficiëntie gemeld. ^[6, 7] Er zijn geen gegevens over de prevalentie van gediagnosticeerde en niet-

gediagnosticeerde patiënten met PCSK1-deficiëntie. Op dit moment is in Nederland 1 kind geïdentificeerd met een homozygote/compound heterozygote PCSK1-mutatie volgens dr. van Haelst en prof. dr. van den Akker. De genoemde deskundigen verwachten dat er 3 jaar na opname van setmelanotide in het basispakket sprake zal zijn van een maximaal 2 patiënten gediagnosticeerd met PCSK1-deficiëntie in Nederland.

Stakers

In de klinische onderzoeken werden patiënten die na 12 weken geen duidelijk effect van setmelanotide hadden niet verder doorbehandeld. Meer informatie over de start- en stopcriteria worden besproken in het farmacotherapeutisch rapport. Het Zorginstituut gaat er vanuit dat een dergelijke stopregel ook gebruikt zal worden in de Nederlandse praktijk. In de klinische onderzoeken voldeed een deel van de patiënten aan het stopcriterium bij 12 weken therapeutische dosis (onvoldoende gewichtverlies) en werd de behandeling van de patiënten gestopt. In de LEPR-deficiëntie-studie was dit het geval bij 5/15 patiënten (33%). In de POMC/PCSK1-deficiëntie studie was dit 1/15 (7%). Dit zal ook worden meegenomen in de budgetimpactanalyse, waarbij het Zorginstituut er vanuit gaat dat 1 van de 3 startende patiënten met LEPR-deficiëntie zal stoppen bij week 12 in jaar 1 als gevolg van het stopcriterium. Een deel van de patiënten zal dus wel starten maar slechts 12 weken behandeld worden. Vanwege het lage aantal stakers bij POMC/PCSK1-deficiëntie gaat het Zorginstituut niet uit van stakers bij deze deficiënties.

Marktpenetratie

Er wordt uitgegaan van 100% marktpenetratie.

Het Zorginstituut gaat er vanuit dat patiënten die starten met setmelanotide gemiddeld halverwege het jaar starten. Dit geldt niet voor de patiënten die op dit moment al gediagnosticeerd zijn (5 patiënten met LEPR-deficiëntie en 1 met PCSK1-deficiëntie).

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met setmelanotide voor de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie), waaronder PCSK1-deficiëntie, of biallelische leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie) bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder

Jaar	1	2	3
LEPR-deficiëntie – prevalentie	5	8	11
LEPR-deficiëntie – starters	5	3	3
LEPR-deficiëntie – stakers (33% van de starters)	2	1	1
LEPR-deficiëntie – gebruikers uit voorgaand jaar	0	3	5
LEPR-deficiëntie – totaal aantal gebruikers	5	6	8
POMC-deficiëntie- prevalentie	0	0	1
PCSK1-deficiëntie- prevalentie	1	1	2
POMC/PCSK1-deficiëntie – starters	1	0	2
POMC/PCSK1-deficiëntie – gebruikers uit voorgaand jaar	0	1	1
POMC/PCSK1-deficiëntie – totaal aantal gebruikers	1	1	3
Marktpenetratie	100%	100%	100%
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor setmelanotide in aanmerking komt	6	7	11

Indicatieverbreding / off-labelgebruik

Op zijn vroegst wordt indicatie-uitbreiding verwacht in 2022, met het toevoegen van de indicatie obesitas als gevolg van Bardet-Biedl syndroom. [8] Andere indicaties of vergoedingsaanvragen voor andere nieuwe indicaties worden niet verwacht binnen 3 jaar na aanvang van de vergoeding van setmelanotide voor de toepassing bij patiënten met POMC/PCSK1- en LEPR-deficiëntie. De exacte incidentie van Bardet-Biedl syndroom in Nederland is onbekend, de Bardet-Biedl stichting geeft aan dat zij schat dat dit 100-150 mensen betreft. De klinisch experts ondersteunen deze schatting. Uit niet gepubliceerde registerdata blijkt dat 60% van de Europese patiënten met Bardet-Biedl syndroom obesitas heeft, dit zijn naar verwachting 60-90 patiënten. De potentiële marktpenetratie van deze patiënten is op dit moment nog niet in te schatten voor het Zorginstituut.

Het Zorginstituut gaat uit van geen off-labelgebruik door toepassing van een bijlage 2 voorwaarde aan de vergoeding van setmelanotide.

2.2 Substitutie

Er vindt geen substitutie plaats omdat setmelanotide naast de huidige standaardzorg wordt geleverd.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP) van setmelanotide van 1 verpakking (10 flacons met 10mg) zal €27.500,00 bedragen. De kosten per flacon zullen dus €27.500,00/10 = €2750,00 bedragen.

POMC/PCSK1 en LEPR-deficiëntie

Dosering bij de behandeling van patiënten met POMC/PCSK1 en LEPR-deficiëntie vindt plaats op basis van de aanbevelingen in de Samenvatting van de Productkenmerken. Er vindt titratie plaats waarbij de dosering elke 2 weken verhoogd wordt tot de maximaal tolereerbare dosis [1]

Volwassen patiënten en kinderen vanaf 12 jaar:

Voor volwassenen en kinderen van 12 tot en met 17 jaar oud is de aanvangsdosis 1 mg eenmaal daags via subcutane injectie gedurende 2 weken. Als setmelanotide goed wordt verdragen kan de dosis na 2 weken worden verhoogd tot eenmaal daags 2 mg via subcutane injectie. Als dosisescalatie niet wordt verdragen, kan bij deze patiënten de dosis van 1 mg eenmaal daags worden gehandhaafd.

Als bij volwassen patiënten aanvullend gewichtsverlies gewenst is, kan de dosis in stappen van 0,5 mg per 2 weken worden verhoogd tot maximaal 3,0 mg eenmaal daags via subcutane injectie. [1]

Pediatrische populatie (kinderen van 6 tot <12 jaar):

Voor patiënten van 6 tot 12 jaar is de aanvangsdosis 0,5 mg eenmaal daags via subcutane injectie gedurende 2 weken. Als deze dosis na 2 weken wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd tot 1 mg eenmaal daags. Als dosisescalatie niet wordt verdragen, kan bij pediatrische patiënten de dosis van 0,5 mg eenmaal daags worden gehandhaafd. Als de dosis van 1 mg na 2 weken wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd tot 2 mg eenmaal daags. Bij minder gewichtsverlies dan verwacht en goede tolerantie mag de dosering verhoogd worden tot 2,5mg. [1]

In de klinische studie gebruikten patiënten (volwassen en pediatrische patiënten samen) met LEPR-deficiëntie gemiddeld 2,4 mg per dag en patiënten met POMC-deficiëntie gemiddeld 1,85mg. ^[9] Rekening houdend met de verhouding LEPR-deficiëntie (8 van de 11, 73%) en POMC-deficiëntie (3 van de 11, 27%) komt de gemiddelde dagdosering op 2,26 mg. Het effect van de titratie wordt buiten beschouwing gelaten omdat dit slechts een klein deel van het totaal aantal doses is. In een flacon setmelanotide zit 10mg, het Zorginstituut gaat er vanuit dat een patiënt per 4 dagen één flacon gebruikt en dat de restvloeistof (~1 ml) verspild wordt. In jaar 1 en 2 van de budgetimpactanalyse is de verhouding tussen LEPR- en POMC-deficiënte patiënten anders, het Zorginstituut verwacht echter dat deze patiënten ook gemiddeld per 4 dagen 1 flacon gebruiken.

Patiënten die starten (halverwege het jaar), gebruiken gemiddeld 182,5 dagen/4 dagen per flacon = 45,6 flacons setmelanotide. Patiënten die al setmelanotide gebruiken (prevalent) zullen gemiddeld 365 dagen/4 flacons = 91,3 flacons gebruiken per jaar.

Patiënten die stoppen na 22 weken (12 weken titratie, 10 weken therapeutische dosis) vanwege het niet behalen van het vereiste verlies van lichaamsgewicht, gebruiken in deze budgetimpactanalyse $(7 \times 22) / 4 = 39$ flacons in totaal. Het niet meerekenene van de titratiefase geeft een (kleine) overschatting van de kosten.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van setmelanotide en best ondersteunende zorg bij de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische propiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie), waaronder PCSK1-deficiëntie, of biallelische leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie) bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder.

	<i>setmelanotide</i>
Stakende patiënten, 12 weken gebruik (flacons per jaar)	42
Startende incidente patiënten, half jaar gebruik (flacons per jaar)	45,6
Prevalente patiënten, heel jaar gebruik (flacons per jaar)	91,3
Inkoopkosten per flacon (A.I.P.)	€2750,00
Totale kosten per jaar – stakende patiënten	€ 105.875
Totale kosten per jaar – startende patiënten	€ 125.469
Totale kosten per jaar – prevalentie patiënten	€ 250.938

Het Zorginstituut wil benoemen dat het onzeker is of Nederlandse patiënten exact dezelfde dosering gaan gebruiken als de patiënten in het onderzoek omdat het onderzoek gezien de zeldzame indicatie op een kleine groep patiënten is gebaseerd. Setmelanotide wordt door de patiënt zelf toegediend en moet dagelijks opgetrokken worden met een 1 ml spuit. ^[1] Door deze relatief moeilijke manier van toedienen is het onduidelijk wat de spillage is en wat de therapietrouw hierbij is.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er zijn in Nederland op dit moment 5 patiënten met LEPR-deficiëntie, dit aantal groeit tot 11 in jaar 3 van opname in het pakket.
- Op dit moment is 1 patiënt in Nederland gediagnosticeerd met POMC/PCSK1-deficiëntie, dit groeit tot 3 in jaar 3 na opname in het pakket.
- Één derde van de patiënten LEPR-deficiëntie staakt na 22 weken behandeling vanwege onvoldoende effect. Van de patiënten met POMC-PCSK1-deficiëntie staakt niemand.
- Er is geen off-label gebruik van setmelanotide.
- Gemiddelde dagdosering (na titratie) voor de patiënten met POMC/PCSK1- en LEPR-deficiëntie is 2,25 mg/dag
- 1 Injectieflacon met 10 mg/1ml is goed voor 4 dagen behandeling, de rest is spillage.
- De titratieperiode zal niet meegenomen worden in de berekeningen. Aanname is dat de patiënten gelijk op de gemiddelde dagdosering staan.
- De therapietrouw is 100%.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer setmelanotide aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie), waaronder PCSK1-deficiëntie, of biallelische leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie) bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van setmelanotide aan het behandelarsenaal voor de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie), waaronder PCSK1-deficiëntie, of biallelische leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie) bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder.

Jaar	Marktpenetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar setmelanotide	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1a	100%	2	€ 105.875,00	€ 211.750
1b	100%	0	€ 125.468,75	€ 0
1c	100%	4	€ 250.937,50	€ 1.003.750
1	100%	6		€ 1.215.500
2a	100%	1	€ 105.875,00	€ 105.875
2b	100%	2	€ 125.468,75	€ 250.938
2c	100%	4	€ 250.937,50	€ 1.003.750
2	100%	7		€ 1.360.563
3a	100%	1	€ 105.875,00	€ 105.875
3b	100%	4	€ 125.468,75	€ 501.875
3c	100%	6	€ 250.937,50	€ 1.505.625
3	100%	11		€ 2.113.375

a= stakende patiënten (12 weken behandeling)
b=startende incidentie patiënten (26 weken behandeling)
c= prevalentie patiënten (1 jaar behandeling)

4 Conclusie

Rekening houdend met het aantal patiënten wat gediagnosticeerd wordt in Nederland, het aantal stoppende en startende patiënten, zal opname op lijst 1B van het GVS van setmelanotide (Imcivree®) bij de behandeling van obesitas en voor de beheersing van honger in verband met genetisch bevestigde 'loss-of-function' biallelische pro-opiomelanocortinedeficiëntie (POMC-deficiëntie), waaronder PCSK1-deficiëntie, of biallelische leptinereceptordeficiëntie (LEPR-deficiëntie) bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €2,1 miljoen.

Hierbij bestaat onzekerheid over het exacte aantal patiënten met deze aandoening, het aandeel van de patiënten dat de behandeling zal staken, de exacte dosering die patiënten kunnen verdragen en de therapietrouw.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 maart 2022.

5 Referenties

1. EMA Amsterdam. samenvatting van de productkenmerken - setmelanotide.
2. Richtlijn Behandeling van Kinderen met Obesitas. April 2020. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.
3. Zorgstandaard Obesitas, Partnerschap Overgewicht Nederland, 2010.
4. Kleinendorst L, Massink MPG, Cooman MI, et al. Genetic obesity: next-generation sequencing results of 1230 patients with obesity. *J Med Genet* 2018;55:578–586.
5. Orphan Maintenance Assessment Report IMCIVREE (Setmelanotide), 16 July 2021, EMADOC-1700519818-687119, Committee for Orphan Medicinal Products.
6. Stijnen P, Ramos-Molina B, O’Rahilly S, PCSK1 Mutations and Human Endocrinopathies: From Obesity to Gastrointestinal Disorders. *Endocrine Reviews*, August 2016, 37(4):347–371.
7. Argente J, Tatton-Brown K, Lehwalder D, et al. Genetics of Growth Disorders- Which Patients Require Genetic Testing? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:602-.
8. Haws RM, Gordon G, Han JC, et al. The efficacy and safety of setmelanotide in individuals with Bardet-Biedl syndrome or Alström syndrome: Phase 3 trial design. *Contemporary Clinical Trials Communications* 22 (2021) 100780.
9. Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 960-70.