

Décision n° 2022.0026/DC/SEM du 19 janvier 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMCIVREE

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité IMCIVREE ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE pour la spécialité IMCIVREE, reçue le 7 octobre 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 15 octobre 2021 au demandeur ;
Vu la décision de délégation n° 2022.0005/DC/SEM du 13 janvier 2022 du collège de la HAS à sa Présidente ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 17 janvier 2022, figurant à l'annexe I ;

DÉCIDE :

Article 1er

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament IMCIVREE, dans l'indication « traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction bi-allélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit bi-allélique en récepteur de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire PHARMA BLUE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur les listes visées à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que le déficit génétique en POMC est une maladie génétique très rare (avec une prévalence estimée de 1,34 pour 1 million), responsable d'une hyperphagie, avec pour conséquence une obésité extrême précoce, une faim incessante et une hyperphagie notamment.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication visée dans la mesure où il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible pour prendre en charge les patients atteints d'obésité d'origine génétique rare.
- Dès lors que la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

- Ce médicament est présumé innovant car cette spécialité représente une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité (proportion de patients porteurs d'une mutation sur le gène POMC ou PCSK1 ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an de traitement par rapport à l'inclusion de 80 % (IC90 % [49,31 ; 96,32] $p < 0,0001$) et proportion de patients porteurs d'une mutation sur le gène LEPR ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an de traitement par rapport à l'inclusion de 45,5 % des patients ($n=5/11$ patients) (IC90 % [19,96 ; 72,88], $p < 0,0001$). Par ailleurs, le médicament dispose d'un plan de développement adapté.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable (setmélanotide)

Boite d'un flacon en verre (code CIP : 34009 302 365 6 7)

du laboratoire PHARMA BLUE

dans l'indication « traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction bi-allélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit bi-allélique en récepteur de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique (CSP), et figurant à l'annexe II de la présente décision.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 19 janvier 2022.

*La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé*

ANNEXES :

Annexe I : avis de la CT

Annexe II : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****setmélanotide
IMCIVREE 10 mg,****Solution injectable****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 17 janvier 2022****Endocrinologie et métabolisme
Secteur : hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction bi-allélique de la pro-opiomélanocortine (*POMC*), dont le déficit en *PCSK1* ou le déficit bi-allélique en récepteur de la leptine (*LEPR*), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
4.2	Existence de traitements appropriés	9
4.3	Mise en œuvre du traitement	10
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	11
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.	Conclusions de la Commission	15
6.	Recommandation de la Commission	15
7.	Informations administratives et réglementaires	15

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM d'IMCIVREE 10 mg, solution injectable (setmélanotide) « dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament IMCIVREE (setmélanotide) a obtenu une AMM (centralisée) dans cette indication le 16 juillet 2021.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence¹ ; laquelle a rendu, en date du 13 octobre 2021, un avis conditionné à la soumission de données avec un service médical rendu (SMR) important, dans l'attente de la fourniture par le laboratoire de nouvelles données cliniques, dans un délai maximal de 1 an et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du traitement de l'obésité et du contrôle de la faim.

2. Indication

Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

IMCIVREE est indiqué dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Le périmètre de l'indication sollicitée pour l'accès précoce est identique à l'indication validée par l'AMM.

Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Sans objet.

3. Posologie et mode d'administration

La prise d'IMCIVREE doit être prescrite et surveillée par un médecin spécialiste de l'obésité à étiologie génétique sous-jacente.

Posologie

« Population adulte et enfants de plus de 12 ans

Pour les adultes et les enfants âgés de 12 à 17 ans, la dose initiale est de 1 mg une fois par jour par injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Après 2 semaines, si la setmélanotide est bien tolérée (voir la rubrique 4.4), la dose peut être augmentée à 2 mg une fois par jour par injection sous-cutanée (Tableau 1). Si l'augmentation de la dose n'est pas bien tolérée, les patients peuvent rester à la posologie de 1 mg une fois par jour.

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer cette demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

Si une perte de poids plus importante est souhaitée chez les patients adultes, la dose peut être augmentée à 2,5 mg une fois par jour par injection sous-cutanée. Si la dose de 2,5 mg une fois par jour est bien tolérée, elle peut être augmentée à 3 mg une fois par jour (Tableau 1).

Chez les patients âgés de 12 à 17 ans, si le poids reste supérieur au 90e percentile avec la dose de 2 mg une fois par jour par injection sous-cutanée et qu'une perte de poids plus importante est souhaitée, la dose peut être augmentée à 2,5 mg, avec une dose maximale de 3 mg une fois par jour (Tableau 2).

Tableau 1 : Augmentation de la dose chez les patients adultes et les patients pédiatriques de plus de 12 ans

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Semaines 1-2	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2,5 mg une fois par jour est bien tolérée	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Population pédiatrique (enfants âgés de 6 à < 12 ans)

Pour les enfants âgés de 6 à < 12 ans, la dose initiale est de 0,5 mg une fois par jour par injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Si, après 2 semaines, la dose est bien tolérée, elle peut être augmentée à 1 mg une fois par jour. Si l'augmentation de la dose n'est pas bien tolérée, les patients pédiatriques peuvent rester à la posologie de 0,5 mg une fois par jour. Si la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée après 2 semaines, elle peut être augmentée à 2 mg une fois par jour. Si le poids reste supérieur au 90e percentile avec la dose de 2 mg une fois par jour par injection sous-cutanée et qu'une perte de poids plus importante est souhaitée, la dose peut être augmentée à 2,5 mg une fois par jour (Tableau 2).

Tableau 2 : Augmentation de la dose pour les patients pédiatriques âgés de 6 à < 12 ans

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Patients âgés de 6 à < 12 ans		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-5	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 6 et suivantes	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour

Le médecin qui prescrit le traitement doit régulièrement évaluer la réponse au traitement par setmélanotide. Chez les enfants en période de croissance, il convient d'évaluer les répercussions de la perte de poids sur la croissance et la maturation.

La perte de poids et le contrôle de la faim obtenus avec setmélanotide peuvent être maintenus tant que le traitement se poursuit sans interruption. Si le traitement est arrêté, ou si l'observance du schéma posologique n'est pas maintenue, les symptômes de l'obésité par déficit en POMC et LEPR réapparaîtront.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre son traitement en injectant la dose suivante à l'heure prévue.

Populations spécifiques

– Insuffisance rénale

Pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, la dose initiale est de 0,5 mg une fois par jour par injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Si, après 2 semaines, la dose est bien tolérée, elle peut être augmentée à 1 mg une fois par jour. Si la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée après 2 semaines, elle peut être augmentée à 2 mg une fois par jour.

Pour les patients âgés de 6 à < 12 ans atteints d'insuffisance rénale légère, la dose maximale est de 2 mg une fois par jour.

Pour les patients âgés de plus de 12 ans, si une perte de poids plus importante est souhaitée, la dose peut être augmentée à 2,5 mg une fois par jour. Si la dose de 2,5 mg une fois par jour est bien tolérée, elle peut être augmentée à 3 mg une fois par jour (Tableau).

La setmélanotide ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Tableau 3 : Augmentation de la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère

– Semaine	– Dose quotidienne	– Volume à injecter
– Tous les patients présentant une insuffisance rénale légère		
– Semaines 1-2	– 0,5 mg une fois par jour	– 0,05 ml une fois par jour
– Semaines 3-5	– 1 mg une fois par jour	– 0,1 ml une fois par jour
– Semaine 6 et suivantes	– 2 mg une fois par jour	– 0,2 ml une fois par jour
– Patients âgés de plus de 12 ans présentant une insuffisance rénale légère		
– Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée	– 2,5 mg une fois par jour	– 0,25 ml une fois par jour
– Si la réponse clinique est insuffisante et que la	– 3 mg une fois par jour	– 0,3 ml une fois par jour

dose de 2,5 mg une fois
par jour est bien tolérée

– Insuffisance hépatique

La setmélanotide n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La setmélanotide ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance hépatique.

– Population pédiatrique (< 6 ans)

La sécurité et l'efficacité de la setmélanotide chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Les patients avec un déficit génétique en pro-opiomélanocortine (*POMC*) dont le déficit en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1 (*PCSK1*) ou en récepteurs de la leptine (*LEPR*) ont une obésité morbide (soit un IMC supérieur à 40) très précoce, souvent dès la petite enfance.

Cette maladie génétique très rare (avec une prévalence estimée de 1,34 pour 1 million) est liée à la présence de variants des gènes *POMC*, *LEPR* ou *PCSK1*, entraînant une altération de la fonction de la voie MC4R, responsable d'une hyperphagie, avec pour conséquence l'apparition d'une obésité sévère d'apparition précoce, dès les premières années de vie.

L'obésité extrême précoce, la faim incessante et l'hyperphagie sont des caractéristiques cliniques courantes de ces troubles génétiques. Au fur et à mesure que les patients grandissent et se développent, les courbes de poids pédiatriques montrent un gain de poids progressif et extrême, souvent > 3 écarts types au-dessus des poids normaux pour l'âge, conduisant généralement à des valeurs d'indice de masse corporelle (IMC) adulte > 40 kg/m². Les patients obèses par carence en *POMC* pèsent souvent plus de 100 kg à l'âge de 6 à 8 ans², en particulier lorsqu'il existe des défauts du gène *POMC* bi-alléliques. Cela contribue à une augmentation de la mortalité et de la morbidité dans ces populations, avec diverses complications de comorbidité ainsi que des altérations globales du fonctionnement quotidien et de la qualité de vie globale³.

La voie neuronale du récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R) est un élément clé de la voie centrale produisant les mélanocortines (*POMC* et l'*AgRP* [agouti related protein], produites par les

² Graves LE, Khouri JM, Kristidis P, Verge CF. Proopiomelanocortin deficiency diagnosed in infancy in two boys and a review of the known cases. *J Paediatr Child Health*. 2021 Apr;57(4):484-490.. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33666293.

³ EMA – EPAR 20 mai 2021

neurones du noyau arqué de l'hypothalamus dans le système de la mélanocortine centrale)⁴ impliquées dans la régulation de l'apport alimentaire et de la dépense énergétique^{5,6,7}.

Cette voie est responsable des signaux régulant la faim et l'alimentation grâce à la modulation des hormones et des neurones qui signalent une diminution de l'apport énergétique à « l'état nourri » et le schéma inverse à « l'état de faim »⁶.

La leptine se lie au *LEPR* sur les neurones *POMC* pour les activer, signalant que le corps est à « l'état nourri », que l'individu doit arrêter de manger, et conduit à l'augmentation de la dépense énergétique⁷.

L'activation des neurones *POMC* conduit à la production de polypeptides précurseurs codés par le gène *POMC*, qui, une fois clivés, libèrent de l' α -MSH, un ligand du récepteur aux mélanocortines de type 4 conduisant à une consommation alimentaire plus faible et à une dépense énergétique accrue.

Le déficit complet en pro-opiomélanocortine (*POMC*) (mutations bialléliques) entraîne la perte de l'agoniste du récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R) endogène. Comme l'antagoniste endogène AgRP n'est pas affecté, cela entraîne une diminution marquée du tonus de la mélanocortine, qui se manifeste par une hyperphagie (comportements de recherche de nourriture), entraînant une obésité sévère. Une insuffisance surrénale due à un déficit en hormone adrénocorticotrope (ACTH) peut être retrouvée^{8,9}.

L'obésité par carence en récepteur de la leptine (*LEPR*) est causée par une perte biallélique (homozygote ou hétérozygote composite) du *LEPR*. Dans le déficit en *LEPR*, les patients perdent la capacité de réguler à la fois les neurones *POMC* et *AGRP*, ce qui entraîne de faibles niveaux basaux de tonus de la mélanocortine. De plus, le *LEPR* est exprimé sur d'autres populations neuronales (non mélanocortines) à la fois au sein de l'hypothalamus et dans d'autres zones impliquées dans la récompense alimentaire telles que le striatum et l'aire tegmentale ventrale. Ainsi, l'hyperphagie et l'obésité chez les patients déficients en *LEPR* sont généralement plus graves que celles observées dans le déficit en *POMC* (de nombreux patients ne survivent pas) et sont médiées à la fois par les voies mélanocortine (répondant au setmélanotide) et indépendante de la mélanocortine (sans réponse au setmélanotide). L'obésité retrouvée dans cette forme peut également être accompagnée d'hypothyroïdie, d'hypogonadisme hypogonadotrope et de dysfonctionnement immunitaire^{8,9}.

Pour une prise en charge de l'obésité chez les enfants, la HAS recommande d'avoir pour objectif de ralentir la progression de la courbe de corpulence¹⁰ :

- chez l'enfant en cours de croissance : l'objectif sera de stabiliser le poids ou de ralentir la prise de poids pendant que la croissance se poursuit.
- chez l'adolescent en fin de croissance : l'objectif sera de stabiliser le poids ou d'en perdre très progressivement.

La perte de poids n'est pas un objectif prioritaire chez l'enfant et l'adolescent en surpoids ou obèse. Cependant, une réduction de l'IMC est recommandée dans les situations suivantes :

⁴ Shah BM, IH; Van der Ploeg, LHT; Garfield, AS. Identification and Functional Characterization of Novel Variants in Genes in the MC4R Pathway Associated With Severe Early-Onset Obesity and Hyperphagia. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: Functional Neurocircuitry of Feeding and Feeding Disorders; 2019; Alberta, Canada.

⁵ Roh E, Kim MS. Brain Regulation of Energy Metabolism. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2016;31(4):519-524.

⁶ Baldini G, Phelan KD. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol*. 2019;241(1):R1-r33.

⁷ Shen WJ, Yao T, Kong X, Williams KW, Liu T. Melanocortin neurons: Multiple routes to regulation of metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(10 Pt A):2477-2485.

⁸ Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, Walley A. Genetics of Severe Obesity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):85

⁹ Kleinendorst L, van Haelst MM, van den Akker ELT. Genetics of Obesity. *Exp Suppl*. 2019;111:419-441.

¹⁰ Haute Autorité de santé. Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent. Septembre 2011.

- Surpoids ou obésité avec comorbidités sévères : intolérance au glucose ou diabète de type 2 ;
- Troubles respiratoires et apnées du sommeil ;
- Complications orthopédiques sévères ;
- Complications hépatiques sévères ;
- Handicap induit par l'obésité (gêne dans la vie quotidienne, incapacité à se déplacer, à assumer des gestes courants de la vie quotidienne, etc.).

Pour une prise en charge de l'obésité chez les adultes, la recommandation de la HAS souligne l'intérêt de la perte de poids chez des personnes ayant une obésité pour réduire les comorbidités associées¹¹. En particulier, une perte de poids de 5 % à 10 %, maintenue :

- Améliore le profil glucidique et lipidique ;
- Diminue le risque d'apparition du diabète de type 2 ;
- Réduit le handicap lié à l'arthrose ;
- Réduit la mortalité toutes causes confondues, la mortalité par cancer et la mortalité par diabète dans certains groupes de patients ;
- Diminue la pression sanguine ;
- Améliore les capacités respiratoires des patients avec ou sans asthme.

Au-delà des mesures diététiques standards et des modifications du mode de vie, l'obésité précoce est difficile à traiter. La chirurgie bariatrique n'est pas indiquée chez les adolescents avec des troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire, des conduites addictives ou chez les patients atteints d'obésité syndromique (par exemple : syndrome de Prader-Willi), monogénique connue, ou lésionnelle (sauf exception)¹². Des traitements endocriniens, notamment chez les patients souffrant d'un déficit en *POMC/PCSK1* sont souvent nécessaires (traitement substitutif à vie en glucocortico-stéroïde, traitement d'une éventuelle hypothyroïdie)¹³. Il n'existe actuellement aucune recommandation clinique pour le traitement ou la gestion de l'obésité liée à un déficit en *POMC* ou en *LEPR*.

L'obésité et l'hyperphagie, conséquences du déficit génétique en *POMC/PCSK1* et en *LEPR*, affectent de manière prépondérante la qualité de vie quotidienne des patients, des familles et des aidants :

- Les enfants présentent des troubles du sommeil : la faim nocturne les oblige à se lever la nuit
- Ils ne peuvent pas avoir une vie sociale normale
- L'impact mental de la faim provoque des difficultés de concentration et entraîne des troubles de la scolarité

L'obésité générale et les maladies génétiques rares de l'obésité sont également associées à un isolement social des patients et au développement fréquent d'une dépression :

- L'obésité infantile entraîne de l'absentéisme scolaire, des résultats plus faibles à l'école, et plus de difficultés à suivre des études supérieures jusqu'à leur terme. Moins épanouis, ils sont plus souvent victimes de harcèlement scolaire (3 fois plus que les autres enfants). Les adultes voient leur chance diminuée d'avoir un emploi, et lorsqu'ils travaillent, sont plus absents et moins productifs¹⁴.

¹¹ Haute Autorité de santé. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Septembre 2011.

¹² Haute Autorité de santé. Définition des critères de réalisation des interventions de chirurgie bariatrique chez les moins de 18 ans. Janvier 2016.

¹³ Semra Çetinkaya, Tülay Güran, Erdal Kurnaz et al. A Patient with Proopiomelanocortin Deficiency: An Increasingly Important Diagnosis to Make. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018;10(1):68-73.

¹⁴ Organisation for Economic Co-operation and Development. The heavy burden of obesity. The economics of prevention. Technical country notes. Paris: OECD; 2019

- La personne en obésité peut être critiquée, ou jugée négativement par la société civile, mais aussi par le milieu soignant. Elle est souvent tenue comme responsable de sa situation et de l'échec de la prise en charge. Les messages négatifs peuvent accroître un sentiment de culpabilité souvent présent¹⁵.
- L'excès de poids entraîne des conséquences morphologiques et esthétiques (vergetures, gynécomastie, hypersudation, verge enfouie, etc.) qui peuvent être source de souffrance physique et psychique pour l'enfant et l'adolescent¹⁰.
- Les personnes obèses sont victimes de nombreuses discriminations qui touchent toutes les dimensions de la vie¹¹.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'obésité est complexe et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire, associant des mesures diététiques, une activité physique à un éventuel suivi psychologique.

Au-delà des mesures diététiques standards et des modifications du mode de vie, l'obésité précoce est difficile à traiter. En effet, les traitements classiques de l'obésité sont peu efficaces (approche comportementale, traitements chirurgicaux ou médicamenteux, changements environnementaux) et il n'existe pas de traitement pour prendre en charge l'hyperphagie.

Ainsi, la chirurgie bariatrique ne résout pas le problème de l'absence de signal de satiété chez les patients et ne permet donc pas de contrôler la faim ressentie par le patient, ni son obésité. Les autres approches chirurgicales potentielles, telles que les pontages gastriques ou intestinaux, sont considérées comme contre-indiquées car ces patients conservent un appétit extrême et mangent trop, même après de telles interventions chirurgicales, ce qui entraîne souvent des complications anatomiques.

La chirurgie bariatrique n'est pas indiquée chez les adolescents avec des troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire, des conduites addictives ou chez les patients atteints d'obésité syndromique (par exemple : syndrome de Prader-Willi), monogénique connue, ou lésionnelle (sauf exception)¹⁰.

Des traitements endocriniens, notamment chez les patients souffrant d'un déficit en *POMC/PCSK1* sont souvent nécessaires (traitement substitutif à vie en glucocorticostéroïdes, traitement d'une éventuelle hypothyroïdie)¹³.

Il n'existe actuellement aucune recommandation clinique pour le traitement ou la gestion de l'obésité et du contrôle de la faim liés à un déficit en *POMC* ou en *LEPR*.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de IMCIVREE (setmelanotide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (*POMC*), dont le déficit en *PCSK1* ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (*LEPR*), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

¹⁵ Cornet P. Corps obèse et société. Regards croisés entre médecins et patients [Thèse de doctorat : sciences humaines et sociales. Spécialité Sociologie]. Créteil: Ecole doctorale cultures et sociétés; 2015

4.2.2.1 Médicaments

Il n'existe pas de traitement médicamenteux ayant l'autorisation dans la prise en charge de l'obésité et de l'hyperphagie associées à un déficit en *POMC/PCSK1* ou en *LEPR*.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

La chirurgie bariatrique, qui peut faire partie d'une prise en charge de l'obésité, n'a cependant pas l'effet escompté dans ces pathologies, dans la mesure où le sentiment de satiété n'est pas rétabli chez les patients atteints de déficit bi-allélique en pro-opiomélanocortine (*POMC*), y compris *PCSK1* et en récepteurs de la leptine (*LEPR*)¹⁰. Les approches chirurgicales potentielles, telles que les opérations de pontage gastrique ou intestinal, sont contre-indiquées car ces patients conservent un appétit extrême et mangent trop, même après de telles restrictions chirurgicales, entraînant souvent des complications anatomiques.

Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à IMCIVREE (setmélanotide), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

En l'absence de comparateur cliniquement pertinent, il n'existe pas de traitement approprié dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction bi-allélique de la pro-opiomélanocortine (*POMC*), dont le déficit en *PCSK1* ou le déficit bi-allélique en récepteur de la leptine (*LEPR*), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

L'obésité extrême précoce, la faim incessante et l'hyperphagie sont des caractéristiques cliniques courantes de ces troubles génétiques. Au fur et à mesure que les patients grandissent et se développent, les courbes de poids pédiatriques montrent un gain de poids progressif et extrême, souvent > 3 écarts types au-dessus des poids normaux pour l'âge, conduisant généralement à des valeurs d'indice de masse corporelle (IMC) adulte > 40 kg/m². Les patients obèses par carence en *POMC* pèsent souvent plus de 100 kg à l'âge de 6 à 8 ans¹⁶, en particulier lorsqu'il existe des défauts du gène *POMC* bi-allélique. Cela contribue à une augmentation de la mortalité et de la morbidité dans ces populations, y compris diverses complications de comorbidité ainsi que des altérations globales du fonctionnement quotidien et de la qualité de vie globale.

Ainsi, sans action combinée contre l'hyperphagie et la prise de poids suffisamment tôt dans la prise en charge de ces patients, l'obésité pourrait s'installer et dégrader fortement la qualité de vie des patients ainsi que celle de leur entourage.

¹⁶ Graves LE, Khouri JM, Kristidis P, Verge CF. Proopiomelanocortin deficiency diagnosed in infancy in two boys and a review of the known cases. *J Paediatr Child Health*. 2021 Apr;57(4):484-490.. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33666293.

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

IMCIVREE (setmélanotide) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

IMCIVREE (setmélanotide) représente une nouvelle option de traitement, par voie injectable, dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (*POMC*), dont le déficit en *PCSK1* ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (*LEPR*), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

4.5.2 Données disponibles

La demande d'inscription de IMCIVREE (setmélanotide) repose sur 3 études cliniques réalisées chez des patients souffrant d'obésité liée à un déficit génétique :

- Une étude de phase III, RM-493-012, non randomisée, en ouvert, multicentrique, réalisée chez 15 patients atteints d'obésité associée à un déficit biallélique rare en *POMC* (ou *PCSK1*), ou une perte de fonction liée à une mutation ; l'objectif principal était de déterminer la proportion de patients ayant démontré une réduction d'au moins 10 % du poids à un an de traitement.
- Une étude de phase III, RM-493-015, non randomisée, en ouvert, multicentrique, réalisée chez 15 patients atteints d'obésité associée à un déficit biallélique rare en *LEPR* ou une perte de fonction liée à une mutation ; l'objectif principal était de déterminer la proportion de patients ayant démontré une réduction d'au moins 10 % du poids à un an de traitement.
- Une étude, RM-493-022, de suivi des études RM-493-012 et RM-193-015, évaluant la sécurité du setmélanotide.

Les études RM-493-012 et RM493-015 ont la même méthodologie d'évaluation, ainsi que les mêmes critères de jugement ; toutefois les populations incluses sont différentes, en fonction du type de mutation.

4.5.2.1 Efficacité

– Etude RM-493-012 chez les patients ayant une mutation sur le gène *POMC* ou *PCSK1*

La cohorte pivot de l'étude RM-493-012 a inclus 10 patients, dont 9 patients ayant une mutation sur le gène *POMC* et 1 patient avec une mutation sur le gène *PCSK1*. L'âge médian des patients inclus était de 16,5 ans, avec 80 % des patients ayant plus de 12 ans. L'IMC médian à l'inclusion était de 40,99 kg/m².

La proportion de patients ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an de traitement par rapport à l'inclusion, critère de jugement principal de cette étude, a été de 80 % (8 patients sur 10) (IC90 % [49,31 ; 96,32] p<0,0001).

Concernant les critères de jugement secondaires, exploratoires, la variation moyenne de poids après 1 an de traitement a été de -25,55 (IC90 % [-28,80 ; -21,98]) (n=9 patients), le score de la faim avait

diminué de -27,1 % (IC90 % [-40,58 ; -14,96]) (n=7 patients). L'amélioration ≥ 25 % du score de la faim a été observée pour 50 % des patients (n=4/8 patients) (IC 90 % [19,29 ; 80,71]).

– Etude RM-493-015 chez les patients ayant une mutation sur le gène *LEPR*

La cohorte pivot de l'étude RM-493-015 a inclus 11 patients ayant une mutation sur le gène *LEPR*. L'âge médian des patients inclus était de 23 ans, avec 100 % des patients ayant plus de 12 ans. L'IMC médian à l'inclusion était de 46,63 kg/m².

La proportion de patients ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an de traitement par rapport à l'inclusion, critère de jugement principal de cette étude, a été de 45,5 % des patients (n=5/11 patients) (IC90 % [19,96 ; 72,88], $p < 0,0001$).

Concernant les critères de jugement secondaires exploratoires, la variation moyenne de poids après 1 an de traitement par rapport à l'inclusion a été de -12,47 % (IC90 % [-16,1 ; -8,83]) (n=7 patients), le score de la faim avait diminué de -43,7 % (IC90 % [-54,76 ; -29,09]) (n=7 patients). L'amélioration ≥ 25 % du score de la faim a été observée chez 72,7 % des patients (n=8/11 patients) (IC90 % [43,56 ; 92,12]).

– Etude d'extension RM-493-022

Au total, 9 patients de l'étude RM-493-012 et 6 patients issus de l'étude RM-493-015 ont été inclus dans cette étude. Les résultats mettent en évidence :

- Une perte de poids moyenne supérieure à 40 kg par rapport à leur inclusion dans l'étude de phase III pour les 5 patients ayant atteint 89 semaines de traitement dans l'étude d'extension.
- Une variation moyenne de -5,15 kg par rapport à l'inclusion dans l'étude de phase III pour les 6 patients *LEPR* ayant atteint 25 semaines de traitement.
- Une stabilisation du score de faim des patients *POMC/PCSK1* : - 6,4 à l'inclusion de l'étude d'extension (pour 7 patients) ; - 6,3 à 37 semaines (pour 7 patients) ; - 7,0 à 89 semaines (pour 5 patients), et pour les patients *LEPR* : - 5,7 à l'inclusion de l'étude d'extension (pour les 6 patients) ; - 5,7 à 25 semaines (pour les 6 patients).
- Une perte de poids moyenne d'environ 30% (-45,85 kg $\pm$ 7,43) pour les 2 patients *POMC* et d'environ 10% (-12,63 kg $\pm$ 15,33) pour les 3 patients *LEPR* au bout de 1 an de traitement.

4.5.2.2 Tolérance

Dans l'étude RM-493-012, les principaux événements indésirables signalés ont été des érythèmes au point d'injection, chez les 10 patients de l'étude soit 100% des patients, des œdèmes au point d'injection chez 9 patients, soit 90 % des patients, ainsi qu'un prurit au site d'injection, chez 7 patients, soit 70 % des patients. Une hyperpigmentation cutanée a également été signalée, chez tous les patients, soit 100 %. Des EI digestifs tels que des nausées, chez 8 patients, soit 80 % des patients, des vomissements chez 5 patients, soit 50 % et des diarrhées chez 5 patients, soit 50 % des patients ont été signalés. La moitié des patients ont également présenté des infections du tractus respiratoire supérieur.

Dans l'étude RM-493-015, les principaux événements indésirables signalés ont été des érythèmes au point d'injection, chez 8 patients soit 72,7 % des patients, et un prurit au site d'injection, chez 7 patients soit 63,6 % des patients ainsi que des douleurs au point d'injection chez 5 patients soit 45,5 % des patients. Une hyperpigmentation cutanée a également été signalée chez 7 patients, soit 63,6 % des patients. Des EI digestifs tels que des nausées, chez 6 patients soit 54,5 % des patients, et des diarrhées chez 4 patients (36,4 % des patients) ont été signalés. Des idées suicidaires ont été retrouvées chez 1 patient (9,1 % des patients) ainsi que 2 cas de dépression ont été retrouvés (18,2 %).

Dans l'étude RM-493-022, les principaux événements indésirables ont été des infections des voies respiratoires supérieures, rapportés par 6 patients (40 % des patients), des nasopharyngites chez 26,7 % des patients, de la fatigue chez 4 patients (26,7 % des patients), des érythèmes au point d'injection pour 3 patients (20 % des patients), des maux de tête chez 5 patients (33,3 %) et des vertiges chez 3 patients (20 % des patients). 10 patients de cette étude ont rapporté une hyperpigmentation cutanée (66,7 %).

4.5.3 Plan de développement

4.5.3.1 Dans l'indication sollicitée pour l'accès précoce

– Etude clinique interventionnelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RM 493-033	Etude de phase 3 pour évaluer l'effet de setmélanotide sur la perte de poids chez des enfants âgés de 2 à 5 ans avec un syndrome de Bardet Biedl ou un déficit en <i>POMC/PCSK1</i> ou <i>LEPR</i>	Démarrage prévu fin 2021

4.5.3.2 Obésité liée à un déficit génétique lié à la voie MC4R

– Etude clinique interventionnelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RM-493-014	Etude basket de phase II, en ouvert, non randomisée, dont l'objectif est d'évaluer les effets du setmélanotide sur la variation du poids corporel, le score de la faim et sur d'autres facteurs. Cette étude inclut des patients avec des déficits génétiques diverses (<i>POMC</i> , <i>PCSK1</i> , <i>LEPR</i> , syndrome de Bardet-Biedl, syndrome d'Alström, syndrome de Smith-Magenis, syndrome Carboxypeptidase E, haploinsuffisance en <i>SH2B1</i> , obésité liée à un déficit en leptine) dont certains patients présentant un statut génétique bi-allélique, homozygote ou hétérozygote composé (une mutation génétique différente sur chaque allèle) pour les gènes <i>POMC</i> ou <i>PCSK1</i> , correspondant aux critères d'inclusions des études de phase III et d'extension examinées dans cet avis.	Date estimée de fin d'étude : décembre 2021
RM-493-034	Etude de phase II pour évaluer l'effet de setmélanotide sur la perte de poids chez des patients avec des variants dans 31 gènes ciblés de la voie MC4R.	Démarrage prévu fin 2021
RM 493-035	Etude de Phase III, randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo pour évaluer l'efficacité de setmélanotide chez des patients âgés de plus de 6 ans dans 5 sous-études indépendantes : déficit hétérozygote en <i>POMC/PCSK1</i> ou <i>LEPR</i> , ou homozygote/ hétérozygote composite en <i>SH2B1</i> ou <i>SRC1</i> .	Démarrage prévu fin 2021

4.5.3.3 Syndrome de Bardet-Biedl et syndrome d'Alström.

– Etude clinique interventionnelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RM-493-023	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, constituée d'une phase de 14 semaines contrôlée vs placebo suivie d'une phase de 52 semaines de traitement en ouvert dont l'objectif est d'évaluer les effets du	Date estimée de fin d'étude : 30 avril 2021

	setmélanotide sur la variation du poids corporel et l'hyperphagie dans le syndrome de Bardet-Biedl et le syndrome d'Alström.	
--	--	--

4.5.3.4 Obésité liée à des lésions hypothalamiques

– Etude clinique interventionnelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RM 493-030	Étude de phase II, ouverte, d'une durée de 20 semaines, visant à évaluer la tolérance et l'efficacité de setmélanotide chez les sujets atteints d'obésité liée à des lésions hypothalamiques. L'objectif est d'évaluer le pourcentage de changement du poids en réponse au setmélanotide administré quotidiennement par voie sous-cutanée chez des patients âgés de 6 à 28 ans atteints d'obésité liée à des lésions hypothalamiques.	Fin d'étude prévue en mars 2022

4.5.4 Conclusion

Aussi, compte tenu :

- du besoin médical non couvert, en l'absence d'alternatives disponibles pour prendre en charge les patients atteints d'obésité d'origine génétique rare ;
- d'une proportion de patients porteurs d'une mutation sur le gène POMC ou PCSK1 ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an de traitement par rapport à l'inclusion de 80 % (IC90 % [49,31 ; 96,32] p<0,0001) (Etude RM-493-012)
- d'une proportion de patients porteurs d'une mutation sur le gène LEPR ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an de traitement par rapport à l'inclusion de 45,5 % des patients (n=5/11 patients) (IC90 % [19,96 ; 72,88], p<0,0001) (Etude RM-493-015);
- des données supplémentaires attendues, à court terme, dans le plan de développement pour statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'efficacité, les effets indésirables et les risques liés à son utilisation dans l'indication de l'AMM ;

Et malgré :

- des données limitées à deux études non comparatives et de leur phase d'extension, en ouvert, portant sur un faible nombre de patients, dans le contexte d'une maladie très rare,
- un profil de tolérance mettant en évidence la survenue d'événements indésirables qui nécessitent une surveillance particulière, notamment des cas de dépression, y compris de dépression sévère, et la survenue de naevus.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, IMCIVREE (setmélanotide) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible pour prendre en charge les patients atteints d'obésité d'origine génétique rare.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

IMCIVREE (setmélanotide), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car cette spécialité représente une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité (proportion de patients porteurs d'une mutation sur le gène POMC ou PCSK1 ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an de traitement par rapport à l'inclusion de 80 % (IC90 % [49,31 ; 96,32] $p < 0,0001$) et proportion de patients porteurs d'une mutation sur le gène LEPR ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an de traitement par rapport à l'inclusion de 45,5 % des patients ($n=5/11$ patients) (IC90 % [19,96 ; 72,88], $p < 0,0001$). Par ailleurs, le médicament dispose d'un plan de développement adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de IMCIVREE (setmélanotide) dans l'indication « traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au Collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 15/10/2021 Date d'examen et d'adoption : 17/01/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations)	Non

de patients et d'usagers)	
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable Boîte d'un flacon en verre (code CIP : 34009 302 365 6 7)
Demandeur	PHARMABLUE
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 16/07/2021
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en endocrinologie – diabétologie – nutrition ou en pédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La prise d'IMCIVREE doit être prescrite et surveillée par un médecin spécialiste de l'obésité à étiologie génétique sous-jacente.
Classification ATC	A08AA12

IMCIVREE 10 mg, 17 janvier 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr